

(19) 世界知的所有権機関
国際事務局(43) 国際公開日
2004年2月12日 (12.02.2004)

PCT

(10) 国際公開番号
WO 2004/013106 A1(51) 国際特許分類⁷: C07D 231/20岡山 磐田郡 福田町塩新田 4 0 8 番地の 1 株式会社
ケイ・アイ研究所内 Shizuoka (JP).

(21) 国際出願番号: PCT/JP2003/009762

(22) 国際出願日: 2003年7月31日 (31.07.2003)

(74) 代理人: 小林 雅人 (KOBAYASHI, Masato); 〒162-0825
東京都 新宿区 神楽坂 4 丁目 3 番地 煉瓦塔ビル 5 階
Tokyo (JP).

(25) 国際出願の言語: 日本語

(26) 国際公開の言語: 日本語

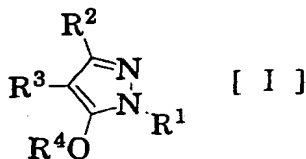
(30) 優先権データ:
特願2002-225083 2002年8月1日 (01.08.2002) JP(81) 指定国 (国内): AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB,
BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK,
DM, DZ, EC, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU,
ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS,
LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NI,
NO, NZ, OM, PG, PH, PL, PT, RO, RU, SC, SD, SE, SG,
SK, SL, SY, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ,
VC, VN, YU, ZA, ZM, ZW.(71) 出願人 (米国を除く全ての指定国について): イハラ
ケミカル工業株式会社 (IHARA CHEMICAL INDUS-
TRY CO., LTD.) [JP/JP]; 〒110-0008 東京都 台東区 池
之端 1 丁目 4 番 2 6 号 Tokyo (JP). クミアイ化学工
業株式会社 (KUMIAI CHEMICAL INDUSTRY CO.,
LTD.) [JP/JP]; 〒110-0008 東京都 台東区 池之端 1 丁
目 4 番 2 6 号 Tokyo (JP).(84) 指定国 (広域): ARIPO 特許 (GH, GM, KE, LS, MW, MZ,
SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), ユーラシア特許 (AM,
AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), ヨーロッパ特許
(AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB,
GR, HU, IE, IT, LU, MC, NL, PT, RO, SE, SI, SK, TR),
OAPI 特許 (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW,
ML, MR, NE, SN, TD, TG).

(72) 発明者: および

(75) 発明者/出願人 (米国についてのみ): 中谷 昌央
(NAKATANI, Masao) [JP/JP]; 〒437-1213 静岡県 磐田
郡 福田町塩新田 4 0 8 番地の 1 株式会社ケイ・アイ
研究所内 Shizuoka (JP). 伊藤 稔 (ITO, Minoru) [JP/JP];
〒437-1213 静岡県 磐田郡 福田町塩新田 4 0 8 番地
の 1 株式会社ケイ・アイ研究所内 Shizuoka (JP). 宮
崎 雅弘 (MIYAZAKI, Masahiro) [JP/JP]; 〒437-1213 静添付公開書類:
— 国際調査報告書2 文字コード及び他の略語については、定期発行される
各PCTガゼットの巻頭に掲載されている「コードと略語
のガイダンスノート」を参照。

(54) Title: PYRAZOLE DERIVATIVES AND PROCESS FOR THE PRODUCTION THEREOF

(54) 発明の名称: ピラゾール誘導体及びその製造方法

(57) Abstract: The invention relates to pyrazole derivatives useful as intermediates in the production of isoxazoline derivatives having excellent herbicidal activity and crops-weeds selectivity and a process for the production thereof. Pyrazole derivatives represented by the general formula [I] or pharmacologically acceptable salts thereof: [I] wherein R¹ is C₁₋₆ alkyl; R² is C₁₋₃ haloalkyl; R³ is hydrogen, C₁₋₃ alkyl which may have one or more substituents selected from group α of substituents, or formyl; and R⁴ is hydrogen or C₁₋₃ haloalkyl (with the proviso that when R³ is hydrogen or formyl, R⁴ is C₁₋₃ haloalkyl, while when R³ is C₁₋₃ alkyl which may have one or more substituents selected from group α of substituents, R⁴ is hydrogen or C₁₋₃ haloalkyl).

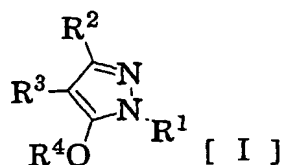
[続葉有]



(57) 要約:

本発明は、優れた除草効果と作物・雑草間の選択性を有するイソオキサゾリン誘導体の製造中間体であるピラゾール誘導体、及び、その製造方法に関するものである。

本発明化合物であるピラゾール誘導体又はその薬理学上許容される塩は、一般式 [I]



{式中、 R^1 は、C 1～C 6 アルキル基を示し、 R^2 は、C 1～C 3 ハロアルキル基示し、 R^3 は、水素原子、下記置換基群 α から選ばれる 1 個以上の置換基で置換されていてもよい C 1～C 3 アルキル基又はホルミル基を示し、 R^4 は、水素原子又は C 1～C 3 ハロアルキル基を示す（但し、 R^3 が水素原子又はホルミル基である場合、 R^4 は C 1～C 3 ハロアルキル基を示し、 R^3 が下記置換基群 α から選ばれる 1 個以上の置換基で置換されていてもよい C 1～C 3 アルキル基である場合、 R^4 は水素原子又は C 1～C 3 ハロアルキル基を示す。} で表される。

明 細 書

ピラゾール誘導体及びその製造方法

技術分野

- 5 本発明は、農医薬製造中間体として有用なピラゾール誘導体に関するものである。

背景技術

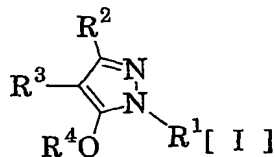
- 10 除草剤として有効なイソオキサゾリン誘導体の製造法としては、例えば特開 2002-308857号公報に、イソオキサゾリン環を有する原料化合物を水硫化ナトリウム水和物と反応させた後、炭酸カリウム及びロンガリットの存在下、4-ブロモメチル-5-クロロ-1-フェニル-3-トリフルオロメチル-1H-ピラゾールを反応させる、ピラゾール環を有するイソオキサゾリン誘導体の製造例が記載されている。
- 15 本発明は、前記イソオキサゾリン誘導体の有用な製造中間体及び当該中間体の製造方法を提供することを目的としている

発明の開示

- 20 本発明者らは、上記課題を解決するために鋭意検討の結果、容易に入手可能な原料から製造可能な、特定のピラゾール誘導体を製造中間体として使用する事により、前記イソオキサゾリン誘導体を、更に効率的且つ簡便に製造することができるとを見出し、当該ピラゾール誘導体が前記イソオキサゾリン誘導体の製造において極めて有用な製造中間体となることを知り、本発明を完成するに至った。

即ち、本発明は下記（１）乃至（１５）の発明を提供することにより上記課題を解決したものである。

（１）一般式〔Ⅰ〕



5

{式中、 R^1 は、C 1～C 6アルキル基を示し、 R^2 は、C 1～C 3ハロアルキル基示し、 R^3 は、水素原子、下記置換基群 α から選ばれる１個以上の置換基で置換されていてもよいC 1～C 3アルキル基又はホルミル基を示し、 R^4 は、水素原子又はC 1～C 3ハロアルキル基を示す（但し、 R^3 が水素原子又はホルミル基である場合、 R^4 はC 1～C 3ハロアルキル基を示し、 R^3 が下記置換基群 α から選ばれる１個以上の置換基で置換されていてもよいC 1～C 3アルキル基である場合、 R^4 は水素原子又はC 1～C 3ハロアルキル基を示す。}
10 で表されるピラゾール誘導体又はその塩。

「置換基群 α 」

15 ハロゲン原子、 $-SH$ 基、 $-SC(=NH)NH_2$ 基

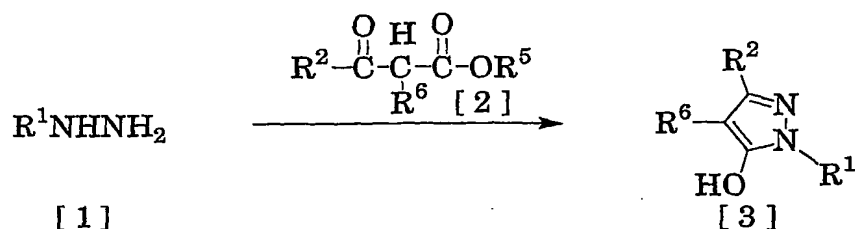
（２） R^4 がC 1～C 3ハロアルキル基である（１）記載のピラゾール誘導体又はその塩。

（３） R^3 がC 1～C 3アルキル基であり、 R^4 が水素原子である（１）記載のピラゾール誘導体又はその塩。

20 （４） R^3 が置換基群 α から選ばれる１個以上の置換基で置換されていてもよいメチル基である（１）記載のピラゾール誘導体又はその塩。

（５） R^3 がメチル基である（３）記載のピラゾール誘導体又はその塩。

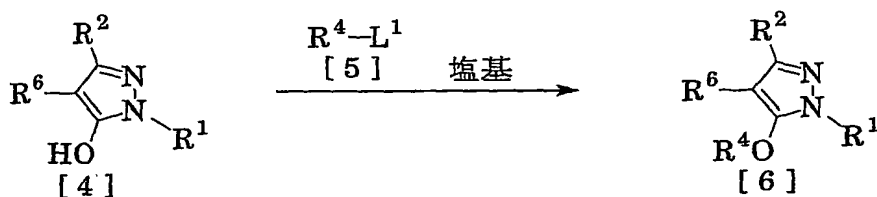
(6)



(式中、 R^1 及び R^2 は前記と同じ意味を示し、 R^5 はC 1～C 3アルキル基、置換されてもよいフェニル基又は置換されてもよいベンジル基を示し、 R^6 はC 1～C 3アルキル基を示す。)

一般式 [1] で表される化合物と、一般式 [2] で表される化合物とを反応させることを特徴とする、一般式 [3] で表されるピラゾール誘導体の製造方法。

(7)

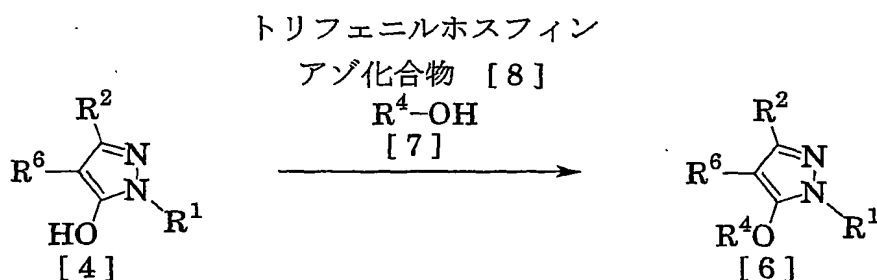


(式中、 R^1 、 R^2 、 R^4 及び R^6 は前記と同じ意味を示し、 L^1 はハロアルキル化して残ったハロゲン原子より反応性の高い脱離基であり、ハロゲン原子、C 1～C 3アルキルスルホニルオキシ基、C 1～C 3ハロアルキルスルホニルオキシ基、置換されていてもよいフェニルスルホニルオキシ基又は置換されていてもよいベンジルスルホニルオキシ基等を示す。)

一般式 [4] で表される化合物と、一般式 [5] で表される化合物とを、塩基の存在下で反応させることを特徴とする、一般式 [6] で表されるピラゾー

ル誘導体の製造方法。

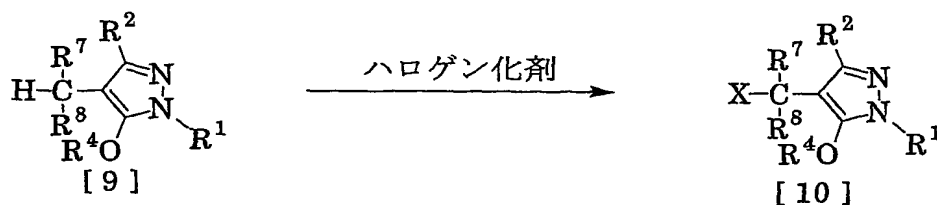
(8)



(式中、 R^1 、 R^2 、 R^4 及び R^6 は前記と同じ意味を示す。)

- 5 一般式 [4] で表される化合物とトリフェニルホスフィン、一般式 [7] で表される化合物及びアゾ化合物 [8] とを反応させることを特徴とする、一般式 [6] で表されるピラゾール誘導体の製造方法。

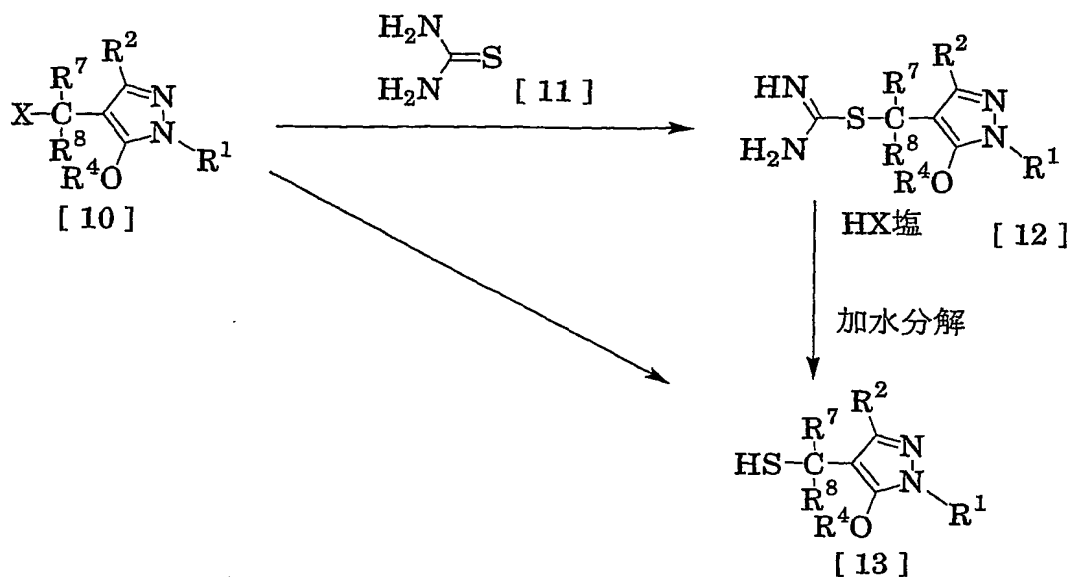
(9)



- 10 (式中、 R^1 、 R^2 及び R^4 は前記と同じ意味を示し、 R^7 及び R^8 は水素原子又は C 1 ～ C 2 アルキル基を示し、X はハロゲン原子を示す。)

一般式 [9] で表される化合物と、ハロゲン化剤とを反応させることを特徴とする、一般式 [10] で表されるピラゾール誘導体の製造方法。

(10)



(式中、 R^1 、 R^2 、 R^4 、 R^7 、 R^8 及びXは前記と同じ意味を示す。)

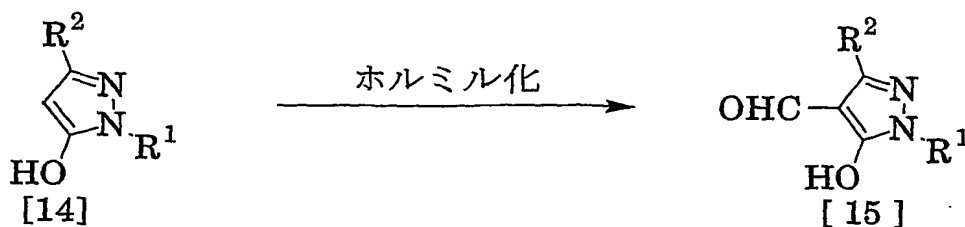
一般式 [10] で表される化合物と化合物 [11] とを反応させることを特徴とする、一般式 [12] で表されるピラゾール誘導体の製造方法。

- 5 (11) 上記 (10) に記載の一般式 [12] で表される化合物を加水分解反応させることを特徴とする、一般式 [13] で表されるピラゾール誘導体の製造方法。

(12) 上記 (10) に記載の一般式 [10] で表される化合物と硫化物とを反応させることを特徴とする、一般式 [13] で表されるピラゾール誘導体の

10 製造方法。

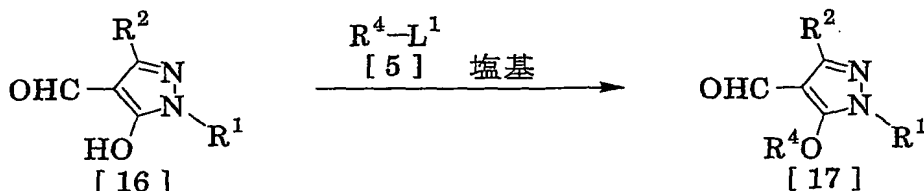
(13)



(式中、 R^1 及び R^2 は前記と同じ意味を示す。)

一般式 [14] で表される化合物をホルミル化させることを特徴とする、一般式 [15] で表されるピラゾール誘導体の製造方法。

(14)

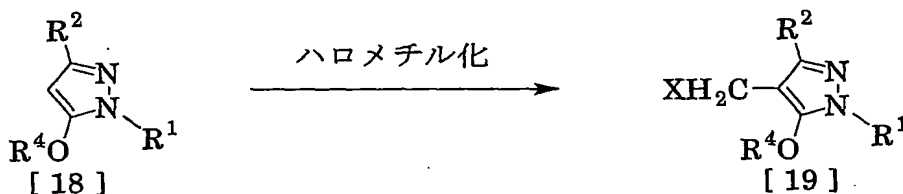


5

(式中、 R^1 、 R^2 、 R^4 及び L^1 は前記と同じ意味を示す。)

一般式 [16] で表される化合物と、一般式 [5] で表される化合物とを、塩基の存在下で反応させることを特徴とする、一般式 [17] で表されるピラゾール誘導体の製造方法。

10 (15)



(式中、 R^1 、 R^2 、 R^4 及び X は前記と同じ意味を示す。)

一般式 [18] で表される化合物をハロメチル化させることを特徴とする、一般式 [19] で表されるピラゾール誘導体の製造方法。

15

尚、本明細書において、用いられる用語の定義を以下に示す。

C1～C6等の表記は、この場合ではこれに続く置換基の炭素数が、1～6であることを示している。

ハロゲン原子とは、フッ素原子、塩素原子、臭素原子又はヨウ素原子を示す。

C 1 ~ C 3 アルキル基とは、特に限定しない限り、炭素数が 1 ~ 3 の直鎖又は分岐鎖状のアルキル基を示し、例えばメチル基、エチル基、n-プロピル基又は i s o-プロピル基等を挙げることができる。

5 C 1 ~ C 6 アルキル基とは、特に限定しない限り、炭素数が 1 ~ 6 の直鎖又は分岐鎖状のアルキル基を示し、例えばメチル基、エチル基、n-プロピル基、i s o-プロピル基、n-ブチル基、イソブチル基、s e c-ブチル基、t e r t-ブチル基、n-ペンチル基、i s o-ペンチル基、ネオペンチル基、n-ヘキシル基、i s o-ヘキシル基、又は 3, 3-ジメチルブチル基等を挙げることができる。

10 C 1 ~ C 3 ハロアルキル基とは、特に限定しない限り、同一又は異なって、ハロゲン原子 1 ~ 7 で置換されている炭素数が 1 ~ 3 の直鎖又は分岐鎖のアルキル基を示し、例えばフルオロメチル基、クロロメチル基、ブロモメチル基、ジフルオロメチル基、トリフルオロメチル基、ジクロロフルオロメチル基、クロロジフルオロメチル基、2, 2-ジフルオロエチル基、2, 2, 2-トリフル
15 フオロエチル基、ペンタフルオロエチル基、1-フルオロ-1-メチルエチル基又は 1-トリフルオロメチル-2, 2, 2-トリフルオロエチル基等を挙げることができる。

C 1 ~ C 4 アルキルスルホニルオキシ基とは、アルキル基部分が前記と同じ意味を示す (C 1 ~ C 4 アルキル) -SO₂-O-基を示し、例えばメタンス
20 ルホニルオキシ基又はエタンスルホニルオキシ基等を挙げることができる。

C 1 ~ C 3 ハロアルキルスルホニルオキシ基とは、ハロアルキル基部分が前記と同じ意味を示す (C 1 ~ C 3 ハロアルキル) -SO₂-O-基を示し、例えばトリフルオロメタンスルホニルオキシ基又はトリクロロメタンスルホニルオキシ基等を挙げることができる。

(置換されていてもよい) フェニル基、(置換されていてもよい) フェニル
スルホニルオキシ基、(置換されていてもよい) ベンジル基又は(置換されて
いてもよい) ベンジルスルホニルオキシ基における、「置換されていてもよい
基」とは、例えばハロゲン原子、C1～C10アルキル基、C1～C4ハロア
5 ルキル基、C1～C10アルコキシアルキル基、C1～C10アルコキシ基、
C1～C10アルキルチオ基、C1～C10アルキルスルホニル基、アシル基、
C1～C10アルコキシカルボニル基、シアノ基、カルバモイル基(該基の窒
素原子は同一又は異なって、C1～C10アルキル基で置換されていてもよい)、
ニトロ基、又はアミノ基(該基の窒素原子は同一又は異なって、C1～C10
10 アルキル基、C1～C6アシル基、C1～C4ハロアルキルカルボニル基、C
1～C10アルキルスルホニル基、又はC1～C4ハロアルキルスルホニル基
で置換されていてもよい)等で置換されていてもよいことを示す。

塩とは、一般式[I]を有する化合物において、その構造中に、水酸基、
SH基又は $-SC(=NH)NH_2$ 基等が存在する場合に、一般式[I]を有
15 する化合物と、金属もしくは有機塩基との塩又は鉍酸もしくは有機酸との塩で
ある。ここで金属としては、ナトリウム又はカリウム等のアルカリ金属或いは
マグネシウム又はカルシウム等のアルカリ土類金属を挙げることができ、有機
塩基としてはトリエチルアミン又はジイソプロピルアミン等を挙げることがで
き、鉍酸としては塩酸、臭化水素酸又は硫酸等を挙げることができ、有機酸と
20 しては酢酸、メタンスルホン酸又はp-トルエンスルホン酸等を挙げることが
できる。

発明を実施するための最良の形態

次に、一般式[I]で表されるピラゾール誘導体又はその塩(本発明化合物)

の代表的な化合物例を表 1 ～表 1 1 に記載する。しかしながら、本発明化合物はこれらに限定されるものではない。

本明細書における表中の次の表記は下記の通りそれぞれ該当する基を表す。

	M e	: メチル基
5	E t	: エチル基
	P r - n	: n - プロピル基
	P r - i	: i s o - プロピル基
	B u - n	: n - ブチル基
	B u - i	: i s o - ブチル基
10	B u - s	: s e c - ブチル基
	B u - t	: t e r t - ブチル基
	P e n - n	: n - ペンチル基
	H e x - n	: n - ヘキシル基

- 尚、本発明化合物が、置換基として水酸基を含む場合、ケト-エノール互変
- 15 異性体を有する化合物があるが、何れの異性体もその混合物も本発明化合物に含まれる。

表 1

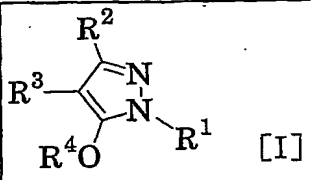
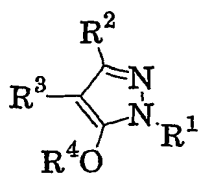
				
化合物番号	R ¹	R ²	R ³	R ⁴
001	Me	CF ₃	H	CHF ₂
002	Me	CF ₃	H	CH ₂ CHF ₂
003	Me	CF ₃	H	CH ₂ CF ₃
004	Me	CHF ₂	H	CHF ₂
005	Me	CHF ₂	H	CH ₂ CHF ₂
006	Me	CHF ₂	H	CH ₂ CF ₃
007	Me	CClF ₂	H	CHF ₂
008	Me	CClF ₂	H	CH ₂ CHF ₂
009	Et	CF ₃	H	CHF ₂
010	Et	CF ₃	H	CH ₂ CHF ₂
011	Et	CF ₃	H	CH ₂ CF ₃

表 2

化合物番号	R ¹	R ²	R ³	R ⁴
0 1 2	Et	CHF ₂	H	CHF ₂
0 1 3	Et	CHF ₂	H	CH ₂ CHF ₂
0 1 4	Et	CHF ₂	H	CH ₂ CF ₃
0 1 5	Pr-i	CF ₃	H	CHF ₂
0 1 6	Pr-i	CF ₃	H	CH ₂ CHF ₂
0 1 7	Pr-i	CF ₃	H	CH ₂ CF ₃
0 1 8	Pr-n	CF ₃	H	CHF ₂
0 1 9	Pr-n	CF ₃	H	CH ₂ CHF ₂
0 2 0	Pr-n	CF ₃	H	CH ₂ CF ₃
0 2 1	Bu-t	CF ₃	H	CHF ₂
0 2 2	Bu-t	CF ₃	H	CH ₂ CHF ₂
0 2 3	Bu-t	CF ₃	H	CH ₂ CF ₃
0 2 4	Pen-n	CF ₃	H	CHF ₂
0 2 5	Hex-n	CF ₃	H	CHF ₂
0 2 6	Me	CF ₃	CHO	CHF ₂
0 2 7	Me	CHF ₂	CHO	CHF ₂
0 2 8	Me	CF ₃	CHO	CH ₂ CHF ₂
0 2 9	Me	CF ₃	CHO	CH ₂ CF ₃
0 3 0	Et	CF ₃	CHO	CHF ₂
0 3 1	Et	CF ₃	CHO	CH ₂ CHF ₂
0 3 2	Pr-i	CF ₃	CHO	CHF ₂
0 3 3	Pr-i	CF ₃	CHO	CH ₂ CHF ₂
0 3 4	Bu-t	CF ₃	CHO	CHF ₂
0 3 5	Bu-t	CF ₃	CHO	CH ₂ CHF ₂

5 表 3



化合物 番号	R ¹	R ²	R ³	R ⁴
036	Me	CF ₃	Me	H
037	Et	CF ₃	Me	H
038	Pr-i	CF ₃	Me	H
039	Pr-n	CF ₃	Me	H
040	Bu-n	CF ₃	Me	H
041	Bu-s	CF ₃	Me	H
042	Bu-i	CF ₃	Me	H
043	Bu-t	CF ₃	Me	H
044	Pen-n	CF ₃	Me	H
045	Hex-n	CF ₃	Me	H
046	Me	CHF ₂	Me	H
047	Et	CHF ₂	Me	H
048	Pr-i	CHF ₂	Me	H
049	Pr-n	CHF ₂	Me	H
050	Bu-n	CHF ₂	Me	H
051	Bu-s	CHF ₂	Me	H
052	Bu-i	CHF ₂	Me	H
053	Bu-t	CHF ₂	Me	H
054	Pen-n	CHF ₂	Me	H
055	Hex-n	CHF ₂	Me	H
056	Me	CF ₃	Et	H
057	Et	CF ₃	Et	H
058	Pr-i	CF ₃	Et	H
059	Pen-n	CF ₃	Et	H
060	Hex-n	CF ₃	Et	H
061	Me	CHF ₂	Et	H
062	Et	CHF ₂	Et	H
063	Pr-i	CHF ₂	Et	H
064	Me	CF ₃	Pr-n	H
065	Et	CF ₃	Pr-n	H
066	Pr-i	CF ₃	Pr-n	H

表 4

化合物 番号	R ¹	R ²	R ³	R ⁴
0 6 7	Me	CHF ₂	Pr-n	H
0 6 8	Et	CHF ₂	Pr-n	H
0 6 9	Pr-i	CHF ₂	Pr-n	H
0 7 0	Me	CF ₃	Pr-i	H
0 7 1	Et	CF ₃	Pr-i	H
0 7 2	Pr-i	CF ₃	Pr-i	H
0 7 3	Me	CHF ₂	Pr-i	H
0 7 4	Et	CHF ₂	Pr-i	H
0 7 5	Pr-i	CHF ₂	Pr-i	H
0 7 6	Me	CF ₃	Me	CHF ₂
0 7 7	Me	CHF ₂	Me	CHF ₂
0 7 8	Me	CF ₃	Me	CH ₂ CHF ₂
0 7 9	Me	CF ₃	Me	CH ₂ CF ₃
0 8 0	Et	CF ₃	Me	CHF ₂
0 8 1	Et	CHF ₂	Me	CHF ₂
0 8 2	Et	CF ₃	Me	CH ₂ CHF ₂
0 8 3	Et	CF ₃	Me	CH ₂ CF ₃
0 8 4	Pr-i	CF ₃	Me	CHF ₂
0 8 5	Pr-i	CHF ₂	Me	CHF ₂
0 8 6	Pr-i	CF ₃	Me	CH ₂ CHF ₂
0 8 7	Pr-i	CF ₃	Me	CH ₂ CF ₃
0 8 8	Pr-n	CF ₃	Me	CHF ₂
0 8 9	Pr-n	CF ₃	Me	CH ₂ CHF ₂
0 9 0	Pr-n	CF ₃	Me	CH ₂ CF ₃
0 9 1	Bu-n	CF ₃	Me	CHF ₂
0 9 2	Bu-n	CF ₃	Me	CH ₂ CHF ₂
0 9 3	Bu-n	CF ₃	Me	CH ₂ CF ₃
0 9 4	Bu-i	CF ₃	Me	CHF ₂
0 9 5	Bu-i	CF ₃	Me	CH ₂ CHF ₂
0 9 6	Bu-i	CF ₃	Me	CH ₂ CF ₃
0 9 7	Bu-s	CF ₃	Me	CHF ₂
0 9 8	Bu-s	CF ₃	Me	CH ₂ CHF ₂
0 9 9	Bu-s	CF ₃	Me	CH ₂ CF ₃
1 0 0	Bu-t	CF ₃	Me	CHF ₂
1 0 1	Bu-t	CF ₃	Me	CH ₂ CHF ₂

表 5

化合物 番号	R ¹	R ²	R ³	R ⁴
1 0 2	Bu-t	CF ₃	Me	CH ₂ CF ₃
1 0 3	Pen-n	CF ₃	Me	CHF ₂
1 0 4	Hex-n	CF ₃	Me	CHF ₂
1 0 5	Me	CF ₃	Et	CHF ₂
1 0 6	Me	CF ₃	Et	CH ₂ CHF ₂
1 0 7	Et	CF ₃	Et	CHF ₂
1 0 8	Et	CF ₃	Et	CH ₂ CHF ₂
1 0 9	Pr-i	CF ₃	Et	CHF ₂
1 1 0	Pr-i	CF ₃	Et	CH ₂ CHF ₂
1 1 1	Me	CF ₃	Pr-n	CHF ₂
1 1 2	Me	CF ₃	Pr-n	CH ₂ CHF ₂
1 1 3	Et	CF ₃	Pr-n	CHF ₂
1 1 4	Et	CF ₃	Pr-n	CH ₂ CHF ₂
1 1 5	Pr-i	CF ₃	Pr-n	CHF ₂
1 1 6	Pr-i	CF ₃	Pr-n	CH ₂ CHF ₂
1 1 7	Me	CF ₃	Pr-i	CHF ₂
1 1 8	Me	CF ₃	Pr-i	CH ₂ CHF ₂
1 1 9	Et	CF ₃	Pr-i	CHF ₂
1 2 0	Et	CF ₃	Pr-i	CH ₂ CHF ₂
1 2 1	Pr-i	CF ₃	Pr-i	CHF ₂
1 2 2	Pr-i	CF ₃	Pr-i	CH ₂ CHF ₂
1 2 3	Me	CF ₃	CH ₂ Cl	CHF ₂
1 2 4	Me	CHF ₂	CH ₂ Cl	CHF ₂
1 2 5	Me	CF ₃	CH ₂ Cl	CH ₂ CHF ₂
1 2 6	Me	CF ₃	CH ₂ Cl	CH ₂ CF ₃
1 2 7	Et	CF ₃	CH ₂ Cl	CHF ₂
1 2 8	Et	CF ₃	CH ₂ Cl	CH ₂ CHF ₂
1 2 9	Et	CF ₃	CH ₂ Cl	CH ₂ CF ₃
1 3 0	Pr-i	CF ₃	CH ₂ Cl	CHF ₂
1 3 1	Pr-i	CF ₃	CH ₂ Cl	CH ₂ CHF ₂
1 3 2	Pr-i	CF ₃	CH ₂ Cl	CH ₂ CF ₃
1 3 3	Pr-n	CF ₃	CH ₂ Cl	CHF ₂
1 3 4	Pr-n	CF ₃	CH ₂ Cl	CH ₂ CHF ₂
1 3 5	Pr-n	CF ₃	CH ₂ Cl	CH ₂ CF ₃
1 3 6	Bu-n	CF ₃	CH ₂ Cl	CHF ₂

表 6

化合物 番号	R ¹	R ²	R ³	R ⁴
1 3 7	Bu-n	CF ₃	CH ₂ Cl	CH ₂ CHF ₂
1 3 8	Bu-n	CF ₃	CH ₂ Cl	CH ₂ CF ₃
1 4 0	Bu-t	CF ₃	CH ₂ Cl	CHF ₂
1 4 1	Bu-t	CF ₃	CH ₂ Cl	CH ₂ CHF ₂
1 4 2	Bu-t	CF ₃	CH ₂ Cl	CH ₂ CF ₃
1 4 3	Me	CF ₃	CH(Me)Cl	CHF ₂
1 4 4	Me	CHF ₂	CH(Me)Cl	CHF ₂
1 4 5	Me	CF ₃	CH(Me)Cl	CH ₂ CHF ₂
1 4 6	Me	CF ₃	CH(Me)Cl	CH ₂ CF ₃
1 4 7	Me	CF ₃	CH(Et)Cl	CHF ₂
1 4 8	Me	CHF ₂	CH(Et)Cl	CHF ₂
1 4 9	Me	CF ₃	CH(Et)Cl	CH ₂ CHF ₂
1 5 0	Me	CF ₃	CH(Et)Cl	CH ₂ CF ₃
1 5 1	Me	CF ₃	CH ₂ Br	CHF ₂
1 5 2	Me	CHF ₂	CH ₂ Br	CHF ₂
1 5 3	Me	CF ₃	CH ₂ Br	CH ₂ CHF ₂
1 5 4	Me	CF ₃	CH ₂ Br	CH ₂ CF ₃
1 5 5	Et	CF ₃	CH ₂ Br	CHF ₂
1 5 6	Et	CF ₃	CH ₂ Br	CH ₂ CHF ₂
1 5 7	Et	CF ₃	CH ₂ Br	CH ₂ CF ₃
1 5 8	Pr-i	CF ₃	CH ₂ Br	CHF ₂
1 5 9	Pr-i	CF ₃	CH ₂ Br	CH ₂ CHF ₂
1 6 0	Pr-i	CF ₃	CH ₂ Br	CH ₂ CF ₃
1 6 1	Pr-n	CF ₃	CH ₂ Br	CHF ₂
1 6 2	Pr-n	CF ₃	CH ₂ Br	CH ₂ CHF ₂
1 6 3	Pr-n	CF ₃	CH ₂ Br	CH ₂ CF ₃
1 6 4	Bu-n	CF ₃	CH ₂ Br	CHF ₂
1 6 5	Bu-n	CF ₃	CH ₂ Br	CH ₂ CHF ₂
1 6 6	Bu-n	CF ₃	CH ₂ Br	CH ₂ CF ₃
1 6 7	Bu-t	CF ₃	CH ₂ Br	CHF ₂
1 6 8	Bu-t	CF ₃	CH ₂ Br	CH ₂ CHF ₂
1 6 9	Bu-t	CF ₃	CH ₂ Br	CH ₂ CF ₃
1 7 0	Me	CF ₃	CH(Me)Br	CHF ₂
1 7 1	Me	CHF ₂	CH(Me)Br	CHF ₂
1 7 2	Me	CF ₃	CH(Me)Br	CH ₂ CHF ₂

表 7

化合物 番号	R ¹	R ²	R ³	R ⁴
173	Me	CF ₃	CH(Me)Br	CH ₂ CF ₃
174	Me	CF ₃	CH(Et)Br	CHF ₂
175	Me	CHF ₂	CH(Et)Br	CHF ₂
176	Me	CF ₃	CH(Et)Br	CH ₂ CHF ₂
177	Me	CF ₃	CH(Et)Br	CH ₂ CF ₃
178	Me	CF ₃	CH ₂ SC(=NH)NH ₂ HCl塩	CHF ₂
179	Me	CHF ₂	CH ₂ SC(=NH)NH ₂ HCl塩	CHF ₂
180	Me	CF ₃	CH ₂ SC(=NH)NH ₂ HCl塩	CH ₂ CHF ₂
181	Me	CF ₃	CH ₂ SC(=NH)NH ₂ HCl塩	CH ₂ CF ₃
182	Et	CF ₃	CH ₂ SC(=NH)NH ₂ HCl塩	CHF ₂
183	Et	CF ₃	CH ₂ SC(=NH)NH ₂ HCl塩	CH ₂ CHF ₂
184	Et	CF ₃	CH ₂ SC(=NH)NH ₂ HCl塩	CH ₂ CF ₃
185	Pr-i	CF ₃	CH ₂ SC(=NH)NH ₂ HCl塩	CHF ₂
186	Pr-i	CF ₃	CH ₂ SC(=NH)NH ₂ HCl塩	CH ₂ CHF ₂
187	Pr-i	CF ₃	CH ₂ SC(=NH)NH ₂ HCl塩	CH ₂ CF ₃
188	Pr-n	CF ₃	CH ₂ SC(=NH)NH ₂ HCl塩	CHF ₂
189	Pr-n	CF ₃	CH ₂ SC(=NH)NH ₂ HCl塩	CH ₂ CHF ₂
190	Pr-n	CF ₃	CH ₂ SC(=NH)NH ₂ HCl塩	CH ₂ CF ₃
191	Bu-n	CF ₃	CH ₂ SC(=NH)NH ₂ HCl塩	CHF ₂
192	Bu-n	CF ₃	CH ₂ SC(=NH)NH ₂ HCl塩	CH ₂ CHF ₂
193	Bu-n	CF ₃	CH ₂ SC(=NH)NH ₂ HCl塩	CH ₂ CF ₃
194	Bu-t	CF ₃	CH ₂ SC(=NH)NH ₂ HCl塩	CHF ₂
195	Bu-t	CF ₃	CH ₂ SC(=NH)NH ₂ HCl塩	CH ₂ CHF ₂
196	Bu-t	CF ₃	CH ₂ SC(=NH)NH ₂ HCl塩	CH ₂ CF ₃
197	Me	CF ₃	CH ₂ SC(=NH)NH ₂ HBr塩	CHF ₂
198	Me	CHF ₂	CH ₂ SC(=NH)NH ₂ HBr塩	CHF ₂
199	Me	CF ₃	CH ₂ SC(=NH)NH ₂ HBr塩	CH ₂ CHF ₂
200	Me	CF ₃	CH ₂ SC(=NH)NH ₂ HBr塩	CH ₂ CF ₃
201	Et	CF ₃	CH ₂ SC(=NH)NH ₂ HBr塩	CHF ₂
202	Et	CF ₃	CH ₂ SC(=NH)NH ₂ HBr塩	CH ₂ CHF ₂
203	Et	CF ₃	CH ₂ SC(=NH)NH ₂ HBr塩	CH ₂ CF ₃
204	Pr-i	CF ₃	CH ₂ SC(=NH)NH ₂ HBr塩	CHF ₂
205	Pr-i	CF ₃	CH ₂ SC(=NH)NH ₂ HBr塩	CH ₂ CHF ₂
206	Pr-i	CF ₃	CH ₂ SC(=NH)NH ₂ HBr塩	CH ₂ CF ₃
207	Pr-n	CF ₃	CH ₂ SC(=NH)NH ₂ HBr塩	CHF ₂

表 8

化合物 番号	R ¹	R ²	R ³	R ⁴
208	Pr-n	CF ₃	CH ₂ SC(=NH)NH ₂ HBr塩	CH ₂ CHF ₂
209	Pr-n	CF ₃	CH ₂ SC(=NH)NH ₂ HBr塩	CH ₂ CF ₃
210	Bu-n	CF ₃	CH ₂ SC(=NH)NH ₂ HBr塩	CHF ₂
211	Bu-n	CF ₃	CH ₂ SC(=NH)NH ₂ HBr塩	CH ₂ CHF ₂
212	Bu-n	CF ₃	CH ₂ SC(=NH)NH ₂ HBr塩	CH ₂ CF ₃
213	Bu-t	CF ₃	CH ₂ SC(=NH)NH ₂ HBr塩	CHF ₂
214	Bu-t	CF ₃	CH ₂ SC(=NH)NH ₂ HBr塩	CH ₂ CHF ₂
215	Bu-t	CF ₃	CH ₂ SC(=NH)NH ₂ HBr塩	CH ₂ CF ₃
216	Me	CF ₃	CH ₂ SH	CHF ₂
217	Me	CHF ₂	CH ₂ SH	CHF ₂
218	Me	CF ₃	CH ₂ SH	CH ₂ CHF ₂
219	Me	CF ₃	CH ₂ SH	CH ₂ CF ₃
220	Et	CF ₃	CH ₂ SH	CHF ₂
221	Et	CF ₃	CH ₂ SH	CH ₂ CHF ₂
222	Et	CF ₃	CH ₂ SH	CH ₂ CF ₃
223	Pr-i	CF ₃	CH ₂ SH	CHF ₂
224	Pr-i	CF ₃	CH ₂ SH	CH ₂ CHF ₂
225	Pr-i	CF ₃	CH ₂ SH	CH ₂ CF ₃
226	Pr-n	CF ₃	CH ₂ SH	CHF ₂
227	Pr-n	CF ₃	CH ₂ SH	CH ₂ CHF ₂
228	Pr-n	CF ₃	CH ₂ SH	CH ₂ CF ₃
229	Bu-n	CF ₃	CH ₂ SH	CHF ₂
230	Bu-n	CF ₃	CH ₂ SH	CH ₂ CHF ₂
231	Bu-n	CF ₃	CH ₂ SH	CH ₂ CF ₃
232	Bu-t	CF ₃	CH ₂ SH	CHF ₂
233	Bu-t	CF ₃	CH ₂ SH	CH ₂ CHF ₂
234	Bu-t	CF ₃	CH ₂ SH	CH ₂ CF ₃
235	Me	CF ₃	CH(Me)SH	CHF ₂
236	Me	CHF ₂	CH(Me)SH	CHF ₂
237	Me	CF ₃	CH(Me)SH	CH ₂ CHF ₂
238	Me	CF ₃	CH(Me)SH	CH ₂ CF ₃
239	Me	CF ₃	CH(Et)SH	CHF ₂
240	Me	CHF ₂	CH(Et)SH	CHF ₂
241	Me	CF ₃	CH(Et)SH	CH ₂ CHF ₂
242	Me	CF ₃	CH(Et)SH	CH ₂ CF ₃

表 9

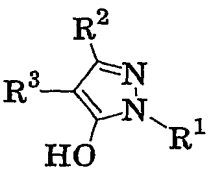
化合物 番号	R ¹	R ²	R ³	R ⁴
2 4 3	Me	CF ₃	CH ₂ S·Na ⁺ 塩	CHF ₂
2 4 4	Me	CHF ₂	CH ₂ S·Na ⁺ 塩	CHF ₂
2 4 5	Me	CF ₃	CH ₂ S·Na ⁺ 塩	CH ₂ CHF ₂
2 4 6	Me	CF ₃	CH ₂ S·Na ⁺ 塩	CH ₂ CF ₃
2 4 7	Et	CF ₃	CH ₂ S·Na ⁺ 塩	CHF ₂
2 4 8	Et	CF ₃	CH ₂ S·Na ⁺ 塩	CH ₂ CHF ₂
2 4 9	Et	CF ₃	CH ₂ S·Na ⁺ 塩	CH ₂ CF ₃
2 5 0	Pr-i	CF ₃	CH ₂ S·Na ⁺ 塩	CHF ₂
2 5 1	Pr-i	CF ₃	CH ₂ S·Na ⁺ 塩	CH ₂ CHF ₂
2 5 2	Pr-i	CF ₃	CH ₂ S·Na ⁺ 塩	CH ₂ CF ₃
2 5 3	Pr-n	CF ₃	CH ₂ S·Na ⁺ 塩	CHF ₂
2 5 4	Pr-n	CF ₃	CH ₂ S·Na ⁺ 塩	CH ₂ CHF ₂
2 5 5	Pr-n	CF ₃	CH ₂ S·Na ⁺ 塩	CH ₂ CF ₃
2 5 6	Bu-n	CF ₃	CH ₂ S·Na ⁺ 塩	CHF ₂
2 5 7	Bu-n	CF ₃	CH ₂ S·Na ⁺ 塩	CH ₂ CHF ₂
2 5 8	Bu-n	CF ₃	CH ₂ S·Na ⁺ 塩	CH ₂ CF ₃
2 5 9	Bu-t	CF ₃	CH ₂ S·Na ⁺ 塩	CHF ₂
2 6 0	Bu-t	CF ₃	CH ₂ S·Na ⁺ 塩	CH ₂ CHF ₂
2 6 1	Bu-t	CF ₃	CH ₂ S·Na ⁺ 塩	CH ₂ CF ₃
2 6 2	Me	CF ₃	CH ₂ S·K ⁺ 塩	CHF ₂
2 6 3	Me	CHF ₂	CH ₂ S·K ⁺ 塩	CHF ₂
2 6 4	Me	CF ₃	CH ₂ S·K ⁺ 塩	CH ₂ CHF ₂
2 6 5	Me	CF ₃	CH ₂ S·K ⁺ 塩	CH ₂ CF ₃
2 6 6	Et	CF ₃	CH ₂ S·K ⁺ 塩	CHF ₂
2 6 7	Et	CF ₃	CH ₂ S·K ⁺ 塩	CH ₂ CHF ₂
2 6 8	Et	CF ₃	CH ₂ S·K ⁺ 塩	CH ₂ CF ₃
2 6 9	Pr-i	CF ₃	CH ₂ S·K ⁺ 塩	CHF ₂
2 7 0	Pr-i	CF ₃	CH ₂ S·K ⁺ 塩	CH ₂ CHF ₂
2 7 1	Pr-i	CF ₃	CH ₂ S·K ⁺ 塩	CH ₂ CF ₃
2 7 2	Pr-n	CF ₃	CH ₂ S·K ⁺ 塩	CHF ₂
2 7 3	Pr-n	CF ₃	CH ₂ S·K ⁺ 塩	CH ₂ CHF ₂
2 7 4	Pr-n	CF ₃	CH ₂ S·K ⁺ 塩	CH ₂ CF ₃
2 7 5	Bu-n	CF ₃	CH ₂ S·K ⁺ 塩	CHF ₂
2 7 6	Bu-n	CF ₃	CH ₂ S·K ⁺ 塩	CH ₂ CHF ₂
2 7 7	Bu-n	CF ₃	CH ₂ S·K ⁺ 塩	CH ₂ CF ₃

表 1 0

化合物 番号	R ¹	R ²	R ³	R ⁴
2 7 8	Bu-t	CF ₃	CH ₂ S·K ⁺ 塩	CHF ₂
2 7 9	Bu-t	CF ₃	CH ₂ S·K ⁺ 塩	CH ₂ CHF ₂
2 8 0	Bu-t	CF ₃	CH ₂ S·K ⁺ 塩	CH ₂ CF ₃

表 1 1

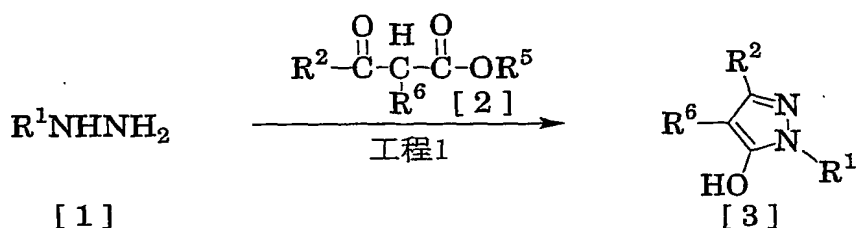
5

				
化合物番号	R ¹	R ²	R ³	
2 8 1	Me	CF ₃	CHO	
2 8 2	Et	CF ₃	CHO	
2 8 3	Pr-i	CF ₃	CHO	
2 8 4	Pr-n	CF ₃	CHO	
2 8 5	Bu-n	CF ₃	CHO	
2 8 6	Bu-s	CF ₃	CHO	
2 8 7	Bu-i	CF ₃	CHO	
2 8 8	Bu-t	CF ₃	CHO	
2 8 9	Pen-n	CF ₃	CHO	
2 9 0	Hex-n	CF ₃	CHO	
2 9 1	Me	CHF ₂	CHO	
2 9 2	Et	CHF ₂	CHO	
2 9 3	Pr-i	CHF ₂	CHO	
2 9 4	Bu-t	CHF ₂	CHO	
2 9 5	Pen-n	CHF ₂	CHO	
2 9 6	Hex-n	CHF ₂	CHO	

一般式 [I] で表される本発明化合物は、例えば、以下に示す製造法に従って製造することができるが、これらの方法に限定されるものではない。

以下、製造方法を製造法毎に詳説する。

<製造法 1>



5

(式中、 R^1 及び R^2 は前記と同じ意味を示し、 R^5 は C 1 ~ C 3 アルキル基、置換されてもよいフェニル基又は置換されてもよいベンジル基を示し、 R^6 は C 1 ~ C 3 アルキル基を示す。)

(工程 1)

- 10 一般式 [3] で表される化合物は、一般式 [1] で表される化合物と、一般式 [2] で表される化合物とを、溶媒中又は溶媒の非存在下で（好ましくは適当な溶媒中）、酸触媒の存在下又は非存在下で反応させることにより製造することができる。

- 15 反応温度はいずれの反応も -50°C から反応系における還流温度までの任意の温度で行い、好ましくは -20°C ~ 100°C の温度範囲であり、反応は化合物により異なるが 0.5 時間 ~ 72 時間で終了する。

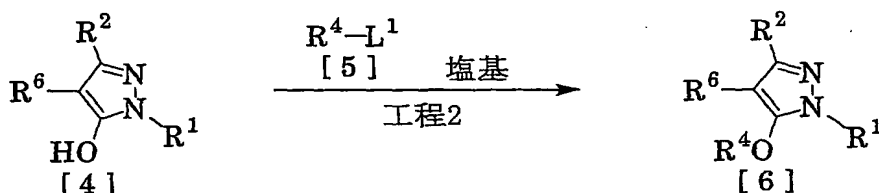
反応に供される試剤の量は一般式 [1] で表される化合物 1 当量に対して、一般式 [2] で表される化合物は 1 ~ 3 当量であり、酸触媒を使用する場合は、酸触媒 0.01 ~ 2 当量である。

- 20 溶媒としては、例えばジオキサン、テトラヒドロフラン又はジメトキシエタン等のエーテル類；ジクロロエタン、四塩化炭素、クロロベンゼン又はジクロ

ロベンゼン等のハロゲン化炭化水素類；N，N－ジメチルアセトアミド、N，N－ジメチルホルムアミド又はN－メチル－2－ピロリジノン等のアミド類；ジメチルスルホキシド又はスルホラン等の硫黄化合物；ベンゼン、トルエン又はキシレン等の芳香族炭化水素類；メタノール、エタノール、n－プロパノール、2－プロパノール、n－ブタノール又は2－メチル－2－プロパノール等のアルコール類；ギ酸又は酢酸等のカルボン酸類；水；或いはこれらの混合物が挙げられる。溶媒の使用量は一般式〔1〕で表される化合物1モルに対して溶媒0.1～20リットルの割合であり、好ましくは0.1～5リットルの割合である。

- 10 酸触媒としては、例えば塩酸、臭化水素酸又は硫酸等の鉱酸類；ギ酸、酢酸、メタンスルホン酸又はp－トルエンスルホン酸等の有機酸類が挙げられる。

<製造法2>



- (式中、 R^1 、 R^2 、 R^4 及び R^6 は前記と同じ意味を示し、 L^1 はハロアルキル化して残ったハロゲン原子より反応性の高い脱離基であって、ハロゲン原子、C1～C3アルキルスルホニルオキシ基、C1～C3ハロアルキルスルホニルオキシ基、置換されていてもよいフェニルスルホニルオキシ基又は置換されていてもよいベンジルスルホニルオキシ基等を示すのであり、例えば R^4 が CH_2F_2 基の場合は塩素原子又は臭素原子を表し、 CH_2CF_3 基の場合は塩素原子、臭素原子、ヨウ素原子、p－トルエンスルホニルオキシ基、トリフルオロメタンスルホニルオキシ基又はメタンスルホニルオキシ基等を示す。)

(工程 2)

一般式 [6] で表される化合物は、一般式 [4] で表される化合物と、一般式 [5] で表される化合物とを、溶媒中又は溶媒の非存在下で（好ましくは適当な溶媒中）、触媒の存在下又は非存在下で、塩基の存在下で反応させることにより製造することができる。

反応温度はいずれの反応も 0℃から反応系における還流温度までの任意の温度で行い、好ましくは 0℃～100℃の温度範囲であり、反応は化合物により異なるが 0.5 時間～24 時間で終了する。

反応に供される試剤の量は一般式 [4] で表される化合物 1 当量に対して、一般式 [5] で表される化合物で表される化合物は 1～5 当量であり、好ましくは 1～3 当量であり、塩基は 1～20 当量であり、好ましくは 1～10 当量であり、触媒は 0.01～2.0 当量であり、好ましくは 0.01～0.5 当量である。

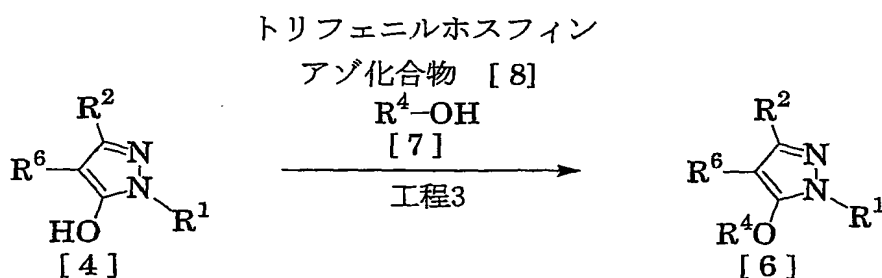
塩基としては、例えば炭酸ナトリウム又は炭酸カリウム等のアルカリ金属炭酸塩、炭酸水素ナトリウム又は炭酸水素カリウム等のアルカリ金属重炭酸塩、水酸化ナトリウム又は水酸化カリウム等のアルカリ金属水酸化物、水素化カリウム又は水素化ナトリウム等アルカリ金属水素化物、ナトリウムエトキシド又はナトリウムメトキシド等のアルカリ金属アルコラート、或いは 1,8-ジアザビシクロ [5.4.0] -7-ウンデセン、トリエチルアミン又はピリジン等の有機塩基が挙げられる。

溶媒としては、例えばジオキサン、テトラヒドロフラン又は 1,2-ジメトキシエタン等のエーテル類；ジクロロエタン、四塩化炭素、クロロベンゼン又はジクロロベンゼン等のハロゲン化炭化水素類；N,N-ジメチルアセトアミド、N,N-ジメチルホルムアミド又はN-メチル-2-ピロリジノン等のア

- ミド類；ジメチルスルホキシド又はスルホラン等の硫黄化合物；ベンゼン、トルエン又はキシレン等の芳香族炭化水素類；メタノール、エタノール、*n*-プロパノール、2-プロパノール、*n*-ブタノール又は2-メチル-2-プロパノール等のアルコール類；アセトン又はメチルエチルケトン等のケトン類；アセトニトリル等のニトリル類；水；或いはこれらの混合物が挙げられる。溶媒の使用量は一般式〔4〕で表される化合物1モルに対して溶媒0.1～20リットルの割合であり、好ましくは0.1～5リットルの割合である。

- 触媒としては、例えば18-クラウン-6又は15-クラウン-5等のクラウンエーテル類；テトラ-*n*-ブチルアンモニウムブロミド又はベンジルトリメチルアンモニウムブロミド等の四級アンモニウム塩；或いはテトラ-*n*-ブチルホスホニウムブロミド等の四級ホスホニウム塩が挙げられる。

<製造法3>



(式中、 R^1 、 R^2 、 R^4 及び R^6 は前記と同じ意味を示す。)

15 (工程3)

一般式〔6〕で表される化合物は、一般式〔4〕で表される化合物を溶媒中、〔8〕のアゾ化合物及びトリフェニルホスフィンの存在下、一般式〔7〕で表される化合物とを、シンセシス (Synthesis), 1981年, 1-28頁に記載の方法に準じて反応させることにより製造することができる。

- 20 この反応は通常、反応温度-30～100℃で、10分～24時間反応させ

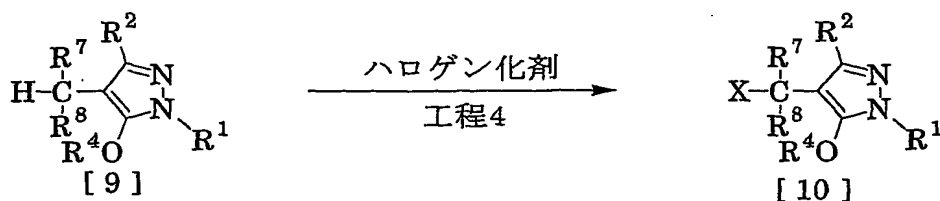
る。

- 反応に供される試剤の量は、一般式〔４〕で表される化合物１当量に対して、一般式〔７〕で表される化合物１～１．５当量、〔８〕のアゾ化合物１～１．５当量、トリフェニルホスフィン１～１．５当量が望ましいが、反応の状況に応じて任意に変化させることができる。

- 溶媒としては、例えばジオキサン、テトラヒドロフラン等のエーテル類；１，２－ジクロロエタン、四塩化炭素、クロロベンゼン又はジクロロベンゼン等のハロゲン化炭化水素類；Ｎ，Ｎ－ジメチルアセトアミド、Ｎ，Ｎ－ジメチルホルムアミド又はＮ－メチル－２－ピロリジノン等のアミド類；ジメチルスルホキシド又はスルホラン等の硫黄化合物；ベンゼン、トルエン又はキシレン等の芳香族炭化水素類；アセトニトリル等のニトリル類；又はこれらの混合物等が挙げられる。溶媒の使用量は、一般式〔４〕で表される化合物１モルに対して溶媒０．１～２０リットルの割合であり、好ましくは０．１～５リットルの割合である。

- 〔８〕のアゾ化合物としては、例えばアゾジカルボン酸ジエチル又はアゾジカルボン酸ジイソプロピル等が挙げられる。

<製造法４>



- （式中、 R^1 、 R^2 及び R^4 は前記と同じ意味を示し、 R^7 及び R^8 は水素原子又は $\text{C} 1 \sim \text{C} 3$ アルキル基を示し、 X はハロゲン原子を示す。）

（工程４）

一般式〔10〕で表される化合物は、一般式〔9〕で表される化合物と、ハロゲン化剤とを溶媒中、触媒の存在下又は非存在下で反応させることにより製造することができる。本工程では光照射下で反応をおこなってもよい。さらに副生する酸を捕捉する為に、塩基の存在下でおこなってもよい。

- 5 この反応は通常、反応温度20～150℃で10分～48時間反応させる。

反応に供される試剤の量は、一般式〔9〕で表される化合物1当量に対して、ハロゲン化剤1～10当量が望ましいが、反応の状況に応じて任意に変化させることができる。触媒は0.01～3.0当量、好ましくは0.01～1.5当量である。

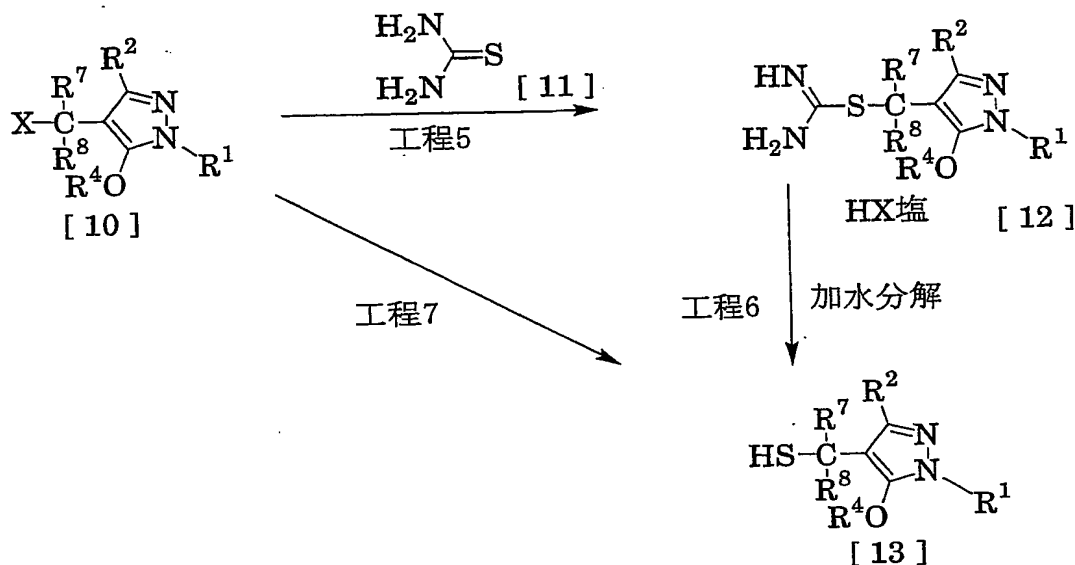
- 10 ハロゲン化剤としては、例えば臭素又は塩素等のハロゲン類；N-ブromoコハク酸イミド、N-クロロコハク酸イミド等のN-ハロコハク酸イミド類；過臭化ピリジニウム等のピリジン塩類、塩化スルフリル、1,3-ジブromo-5,5-ジメチルヒダントイン等が挙げられる。

- 15 溶媒としては、例えば1,2-ジクロロエタン、四塩化炭素、クロロベンゼン、フルオロベンゼン又はジクロロベンゼン等のハロゲン化炭化水素類；ベンゼン；ギ酸又は酢酸等のカルボン酸類；水；或いはこれらの混合物が挙げられる。溶媒の使用量は、一般式〔9〕で表される化合物1モルに対して溶媒0.1～20リットルの割合であり、好ましくは0.1～5リットルの割合である。

- 20 触媒としては、例えば過酸化ベンゾイル、過酸化水素水、 α , α' -アゾビスイソプロピロニトリル又はこれらの混合物等が挙げられる。

塩基としては、例えば水酸化ナトリウム又は水酸化カリウム等のアルカリ金属水酸化物、炭酸ナトリウム又は炭酸カリウム等のアルカリ金属炭酸塩、或いは炭酸水素ナトリウム又は炭酸水素カリウム等のアルカリ金属重炭酸塩等が挙げられる。

<製造法 5>



(式中、 R^1 、 R^2 、 R^4 、 R^7 、 R^8 及び X は前記と同じ意味を示す。)

(工程 5)

- 5 一般式 [12] で表される化合物は、一般式 [10] で表される化合物を溶媒中、式 [11] で表される化合物 (チオ尿素) と反応させることにより製造することができる。

反応に供される試剤の量は、一般式 [10] で表される化合物 1 当量に対して、式 [11] で表される化合物 1 ~ 1.5 当量が望ましいが、反応の状況に

- 10 応じて任意に変化させることができる。

溶媒としては、例えばジオキサン、テトラヒドロフラン等のエーテル類；ジクロロエタン、四塩化炭素、クロロベンゼン又はジクロロベンゼン等のハロゲン化炭化水素類；ベンゼン、トルエン又はキシレン等の芳香族炭化水素類；N，N-ジメチルアセトアミド、N，N-ジメチルホルムアミド又はN-メチル-

- 15 2-ピロリジノン等のアミド類；メタノール、エタノール又は2-プロパノール

ル等のアルコール類；アセトニトリル等のニトリル類；アセトン又はメチルエチルケトン等のケトン類；水、或いはこれらの混合物等が挙げられる。溶媒の使用量は、一般式〔10〕で表される化合物1モルに対して溶媒0.1～20リットルの割合であり、好ましくは0.1～5リットルの割合である。

5 (工程6)

一般式〔13〕で表される化合物は、一般式〔12〕で表される化合物を溶媒中、塩基の存在下又は非存在下、加水分解反応させることにより製造することができる。本工程は、還元剤の存在下又は不活性ガス気流下で製造してもよい。また一般式〔13〕で表される化合物は、単離精製すること無く次反応に

10 用いてよい。

反応に供される試剤の量は一般式〔12〕で表される化合物1当量に対して、塩基1～10当量が望ましいが、反応の状況に応じて任意に変化させることができる。

溶媒としては、例えばジオキサン、テトラヒドロフラン等のエーテル類；ジクロロエタン、四塩化炭素、クロロベンゼン又はジクロロベンゼン等のハロゲン化炭化水素類；ベンゼン、トルエン又はキシレン等の芳香族炭化水素類；N，N-ジメチルアセトアミド、N，N-ジメチルホルムアミド又はN-メチル-2-ピロリジノン等のアミド類；ジメチルスルホキシド又はスルホラン等の硫黄化合物；ベンゼン、トルエン又はキシレン等の芳香族炭化水素類；アセトニトリル等のニトリル類；メタノール、エタノール又は2-プロパノール等のアルコール類；アセトン又はメチルエチルケトン等のケトン類；水；或いはこれらの混合物等が挙げられる。溶媒の使用量は、一般式〔12〕で表される1モルに対して溶媒0.1～20リットルの割合であり、好ましくは0.1～5リットルの割合である。

塩基としては、例えば炭酸ナトリウム又は炭酸カリウム等のアルカリ金属炭酸塩；水酸化ナトリウム又は水酸化カリウム等のアルカリ金属水酸化物；炭酸水素ナトリウム又は炭酸水素カリウム等のアルカリ金属重炭酸塩；ナトリウムエトキシド又はナトリウムメトキシド等のアルカリ金属アルコラート；或いは

5 1, 8-ジアザビシクロ [5. 4. 0] -7-ウンデセン等の有機塩基が挙げられる。

還元剤としては、例えば水素化ホウ素ナトリウム等が挙げられる。

不活性ガスとしては、例えば窒素又はアルゴン等が挙げられる。

(工程 7)

10 一般式 [1 3] で表される化合物は、一般式 [1 0] で表される化合物を溶媒中、塩基の存在下又は非存在下、硫化物と反応させることにより製造することができる。本工程は、還元剤の存在下又は不活性ガス気流下で製造してもよい。また一般式 [1 3] で表される化合物は、単離精製すること無く次反応に用いてもよい。

15 反応に供される試剤の量は、一般式 [1 0] で表される化合物 1 当量に対して、硫化物 1 ~ 5 当量、塩基 1 ~ 10 当量が望ましいが、反応の状況に応じて任意に変化させることができる。

溶媒としては、例えばジオキサン、テトラヒドロフラン等のエーテル類；ジクロロエタン、四塩化炭素、クロロベンゼン又はジクロロベンゼン等のハロゲン化炭化水素類；ベンゼン、トルエン又はキシレン等の芳香族炭化水素類；N, N-ジメチルアセトアミド、N, N-ジメチルホルムアミド又はN-メチル-2-ピロリジノン等のアミド類；ジメチルスルホキシド又はスルホラン等の硫黄化合物；ベンゼン、トルエン又はキシレン等の芳香族炭化水素類；アセトニトリル等のニトリル類；メタノール、エタノール又は2-プロパノール等のア

20

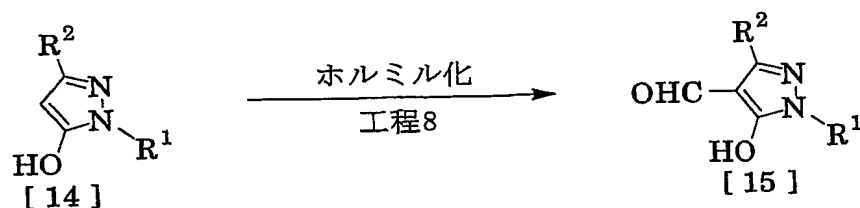
ルコール類；アセトン又はメチルエチルケトン等のケトン類；水；或いはこれらの混合物等が挙げられる。溶媒の使用量は、一般式〔10〕で表される1モルに対して溶媒0.1～20リットルの割合であり、好ましくは0.1～5リットルの割合である。

- 5 硫化物としては、硫化ナトリウム又は硫化カリウム等のアルカリ金属硫化物、水酸化ナトリウム又は水酸化カリウム等のアルカリ金属水酸化物、硫化水素、硫化アンモニウム、チオ酢酸ナトリウム及びチオ酢酸カリウム等が挙げられる。

- 塩基としては、例えば炭酸ナトリウム又は炭酸カリウム等のアルカリ金属炭酸塩；水酸化ナトリウム又は水酸化カリウム等のアルカリ金属水酸化物；水素化カリウム又は水素化ナトリウム等のアルカリ金属水素化物；ナトリウムエトキシド又はナトリウムメトキシド等のアルカリ金属アルコール；或いは1,8-ジアザビシクロ〔5.4.0〕-7-ウンデセン等の有機塩基が挙げられる。

還元剤及び不活性ガスとしては、製造法5工程6と同様なものが挙げられる。

15 <製造法6>



(式中、 R^1 及び R^2 は前記と同じ意味を示す。)

(工程8)

- 一般式〔15〕で表される化合物は、オーガニック シンセシス (Org. Synth.), 第IV巻, 831頁 (1963) に記載のビルスマイヤー (Vilsmeyer) 法に準じて、一般式〔14〕で表される化合物とN,N-ジメチルホルムアミドとを、塩化ホスホリル、ホスゲン又は塩化チオニルの存

在下、溶媒中又は溶媒の非存在下で反応させるか、或いはケミーシェーベリヒテ (Chem. Ber.), 第93巻, 88頁 (1960) に記載の方法に準じて、一般式 [14] で表される化合物とジハロゲノメチルエーテルとを、溶媒中、ルイス酸存在下で反応させた後、加水分解させる方法により製造すること

5 とができる。

この反応は通常、反応温度 $-40 \sim 150^{\circ}\text{C}$ で10分 \sim 24時間反応させる。

反応に供される試剤の量は、一般式 [14] で表される化合物1当量に対して、塩化ホスホリル、ホスゲン、塩化チオニル、N, N-ジメチルホルムアミド、ルイス酸又はジハロゲノメチルエーテル1 \sim 1.5当量が望ましいが、反

10 応の状況に応じて任意に変化させることができる。

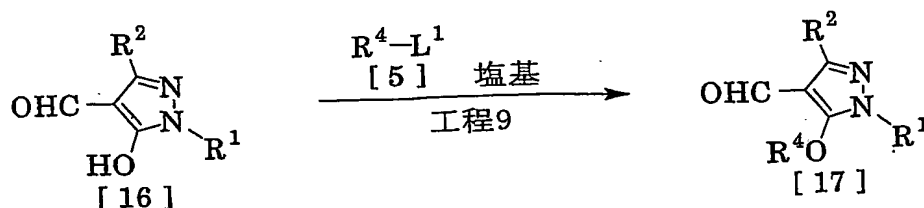
ルイス酸としては、例えば四塩化チタン、四塩化スズ、塩化亜鉛、塩化アルミニウム又は臭化亜鉛等が挙げられる。

ジハロゲノメチルエーテルとしては例えばジクロロメチルメチルエーテル等が挙げられる。

15 溶媒としては、例えばジクロロエタン、四塩化炭素又はクロロホルム等のハロゲン化炭化水素類；ヘキサン又はヘプタン等の脂肪族炭化水素類；ジオキサン又はテトラヒドロフラン等のエーテル類；酢酸等のカルボン酸類；N, N-ジメチルホルムアミド等のアミド類；二硫化炭素；或いはそれらの混合物が挙げられる。溶媒の使用量は、一般式 [14] で表される化合物1モルに対して

20 溶媒0.1 \sim 20リットルの割合であり、好ましくは0.2 \sim 5リットルの割合である。

<製造法7>



(式中、 R^1 、 R^2 、 R^4 及び L^1 は前記と同じ意味を示す。)

(工程 9)

一般式 [17] で表される化合物は、一般式 [16] で表される化合物と、一般式 [5] で表される化合物とを、溶媒中又は溶媒の非存在下で（好ましくは適当な溶媒中）、触媒の存在下又は非存在下で、塩基の存在下で反応させる

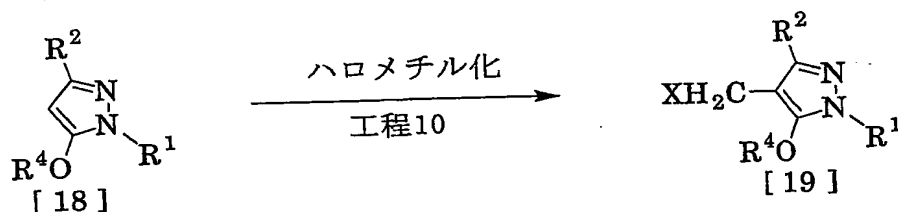
5 ことにより製造することができる。

反応温度はいずれの反応も 0℃ から反応系における還流温度までの任意の温度で行い、好ましくは 0℃ ～ 100℃ の温度範囲であり、反応は化合物により異なるが 0.5 時間～24 時間で反応させる。

10 反応に供される試剤の量は一般式 [16] で表される化合物 1 当量に対して、一般式 [5] で表される化合物で表される化合物は 1～5 当量であり、好ましくは 1～3 当量であり、塩基は 1～20 当量であり、好ましくは 1～10 当量であり、触媒は 0.01～2.0 当量であり、好ましくは 0.01～0.5 当量である。

溶媒、塩基及び触媒としては、製造法 2 工程 2 と同様なものが挙げられる。

15 <製造法 8>



(式中、 R^1 、 R^2 、 R^4 及び X は前記と同じ意味を示す。)

(工程 10)

20 一般式 [19] で表される化合物は、オーガニック シンセシス (Organic Synth.), 第 III 巻, 557 頁 (1955) 又はジャーナル オブ アメリカン ケミカル ソサエティ (J. Amer. Chem. Soc.), 第 72 巻, 2216 頁 (1950) に記載の方法に準じて、一般式 [18] で表される化合物とハロゲン化水素及びホルムアルデヒドもしくはパラホルムとを溶媒中、ルイス酸存在下もしくは非存在下で反応させるか、或いはジャーナ

ル オブ ジ アメリカン ケミカル ソサエティ (J. Amer. Chem. Soc.), 第97巻, 6155頁 (1975) に記載の方法に準じて、一般式 [18] で表される化合物とハロゲノメチルエーテルとを溶媒中又は無溶媒で、ルイス酸存在下で反応させる方法により製造することができる。

5 この反応は通常、反応温度 $-40 \sim 150^{\circ}\text{C}$ で、10分～24時間反応させる。

反応に供される試剤の量は、一般式 [18] で表される化合物1当量に対して、ハロゲン化水素1～2当量、ホルムアルデヒドもしくはパラホルム1～2当量、ルイス酸1～2当量、及びハロゲノメチルエーテル1～2当量が望ましいが、反応の状況に応じて任意に変化させることができる。

10 ルイス酸としては、例えば四塩化チタン、塩化亜鉛、塩化アルミニウム又は臭化亜鉛等が挙げられる。

ハロゲン化水素としては、塩化水素、臭化水素又はヨウ化水素が挙げられる。

15 ハロゲノメチルエーテルとしては、例えばクロロメチルメチルエーテル又はプロモメチルメチルエーテル等が挙げられる。

溶媒としては、例えばジクロロエタン、四塩化炭素又はクロロホルム等のハロゲン化炭化水素類；ヘキサン又はヘプタン等の脂肪族炭化水素類；ジオキサン又はテトラヒドロフラン等のエーテル類；酢酸等のカルボン酸類；二硫化炭素；或いはこれらの混合物が挙げられる。溶媒の使用量は、一般式 [18] で表される化合物1モルに対して溶媒0.1～20リットルの割合であり、好ましくは0.1～5リットルの割合である。

20 尚、一般式 [18] で表される化合物は、対応する、 R^4 が水素原子である化合物の当該水素原子を、製造法2又は3に準じて、 R^4 に変換することにより製造することができる。

次に、実施例をあげて本発明化合物の製造法を具体的に説明する。また、各実施例で製造した又は準じて製造した本発明化合物の物性等を示す。

実施例 1

1-tert-ブチル-5-ジフルオロメトキシ-3-トリフルオロメチル-
5 1H-ピラゾール (本発明化合物番号 021) の製造

1-tert-ブチル-5-ヒドロキシ-3-トリフルオロメチル-1H-ピ
ラゾール 10.4 g (50.0 ミリモル) の N, N-ジメチルホルムアミド 50
ml 溶液に、室温にて無水炭酸カリウム 7.6 g (55.0 ミリモル) を加え
た。反応溶液を攪拌しながら、80℃でクロロジフルオロメタンを反応溶液中に
10 過剰量導入した。原料の消失を確認した後、クロロジフルオロメタンの導入を停
止し、反応溶液を室温まで冷却した。その後反応溶液を水中に注ぎ、ジイソプロ
ピルエーテルで抽出した。得られた有機層を水洗し、無水硫酸マグネシウムで乾
燥した。溶媒を減圧下留去し、残渣を減圧蒸留し黄色液体の 1-tert-ブチ
ル-5-ジフルオロメトキシ-3-トリフルオロメチル-1H-ピラゾール 1
15 0.8 g (収率: 83.7%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ 値 (CDCl_3/TMS δ (ppm)) : 6.53 (1H, t, J
= 71.9 Hz), 6.14 (1H, s), 1.63 (9H, s)

実施例 2

1-tert-ブチル-5-(2, 2-ジフルオロエトキシ)-3-トリフル
20 オロメチル-1H-ピラゾール (本発明化合物番号 022) の製造

1-tert-ブチル-5-ヒドロキシ-3-トリフルオロメチル-1H-ピ
ラゾール 50.0 g (240.2 ミリモル) のテトラヒドロフラン 1000 ml
溶液に、室温にてトリフェニルホスフィン 75.6 g (288.2 ミリモル) 及

び2, 2-ジフルオロエタノール23.7g (288.8ミリモル)を加え、攪拌した。さらに氷冷下反応溶液中にアゾジカルボン酸ジイソプロピル58.3g (288.3ミリモル)を加え、5時間攪拌した。反応終了確認後、反応溶液を水中に注ぎジエチルエーテルにて抽出した。得られた有機層を水洗し、無水硫酸
5 マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧下留去し、残渣を減圧蒸留して1-tert-ブチル-5-(2, 2-ジフルオロエトキシ)-3-トリフルオロメチル-1H-ピラゾール38.2g (収率: 58.4%)を得た。

沸点: 98-100°C / 6 KPa (45 mmHg)

屈折率 (n_D^{20}): 1.3921

10 $^1\text{H-NMR}$ 値 (CDCl_3/TMS δ (ppm)): 6.10 (1H, tt, $J=3.8, 54.5\text{ Hz}$), 5.84 (1H, s), 4.25 (2H, dt, $J=3.8, 13.0\text{ Hz}$), 1.60 (9H, s)

実施例3

1-tert-ブチル-4-クロロメチル-5-(2, 2-ジフルオロエトキシ)
15 シ)-3-トリフルオロメチル-1H-ピラゾール (本発明化合物番号141) の製造

1-tert-ブチル-5-(2, 2-ジフルオロエトキシ)-3-トリフル
オロメチル-1H-ピラゾール13.6g (50.0ミリモル)の酢酸50ml
溶液に、室温にてパラホルム5.0g (純度90%, 150.0ミリモル)及び
20 塩化亜鉛20.5g (150.0ミリモル)を加え、攪拌した。さらに氷冷下反
応溶液中に過剰量の塩化水素を導入し、1時間攪拌した。反応終了確認後、反応
溶液を水中に注ぎジエチルエーテルにて抽出した。得られた有機層を水洗し、無
水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧下留去し、ガスクロマトグラフィー

分析を行い、1-tert-ブチル-4-クロロメチル-5-(2,2-ジフルオロエトキシ)-3-トリフルオロメチル-1H-ピラゾールが50.1%生成していることを確認した。

実施例 4

5 5-ヒドロキシ-1-メチル-3-トリフルオロメチル-1H-ピラゾール-4-カルボアルデヒド（本発明化合物番号281）の製造

5-ヒドロキシ-1-メチル-3-トリフルオロメチル-1H-ピラゾール16.6g（100.0ミリモル）のN、N-ジメチルホルムアルデヒド15.4g溶液中に、0℃にてオキシ塩化リン16.2g（105.0ミリモル）を加え
10 室温にて1時間攪拌した。さらに100℃にて1時間攪拌した。反応終了確認後、反応溶液を水中にあげ25%水酸化ナトリウム溶液にてpH \geq 10とした後、水層を酢酸エチルにて洗浄した。得られた水層を飽和クエン酸溶液にてpH \approx 4とした後、酢酸エチルにて抽出した。得られた有機層を水及び食塩水で順次
15 カゲルカラムクロマトグラフィーにて精製し、5-ヒドロキシ-1-メチル-3-トリフルオロメチル-1H-ピラゾール-4-カルボアルデヒド4.5g（収率：23.2%）を得た。

実施例 5

5-ジフルオロメトキシ-1-メチル-3-トリフルオロメチル-1H-ピラ
20 ズール-4-カルボアルデヒド（本発明化合物番号026）の製造

5-ヒドロキシ-1-メチル-3-トリフルオロメチル-1H-ピラゾール-4-カルボアルデヒド1.7g（8.8ミリモル）のテトラヒドロフラン20m
1 溶液に、室温にて粉末状水酸化カリウム2.5g（43.8ミリモル）、テト

ラブチルアンモニウムブロミド 0.14 g (0.44 ミリモル) を加え攪拌した。さらに反応溶液中へ反応系内が飽和となるまでクロロジフルオロメタンを導入した。その後室温にて一夜攪拌した。反応終了確認後、反応溶液を水中にあげ酢酸エチルにて抽出した。得られた有機層を水及び食塩水で順次洗浄した後、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧下留去し、ガスクロマトグラフィー分析を行い、5-ジフルオロメトキシ-1-メチル-3-トリフルオロメチル-1H-ピラゾール-4-カルボアルデヒドが 8.8% 生成していることを確認した。

実施例 6

1, 4-ジメチル-5-ヒドロキシ-3-トリフルオロメチル-1H-ピラゾール (本発明化合物番号 036) の製造

メチルヒドラジン 20.9 g (454.2 ミリモル) のエタノール 500 ml 溶液に、氷冷下、4, 4, 4-トリフルオロ-2-メチル-3-オキソブタン酸エチル 90.0 g (454.2 ミリモル) を、攪拌下、10℃を超えない様に滴下した。滴下終了後、室温にて 30 分攪拌した。反応溶液中に濃塩酸 10 ml を加え、還流下 2 日間攪拌した。反応終了確認後、溶媒を減圧下留去した。残渣に水を加え、酢酸エチルにて抽出した。得られた有機層を水及び食塩水で順次洗浄した後、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧下留去し、残渣を n-ヘキサンにて洗浄し白色結晶 (融点: 148~151℃) の 1, 4-ジメチル-5-ヒドロキシ-3-トリフルオロメチル-1H-ピラゾール 61.0 g (収率: 74.6%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ 値 (CDCl_3 / TMS δ (ppm)) : 3.70 (3H, d), 1.99 (3H, d)

融点：148～151℃

実施例 7

5-ジフルオロメトキシ-1, 4-ジメチル-3-トリフルオロメチル-1H-ピラゾール (本発明化合物番号 076) の製造

5 1, 4-ジメチル-5-ヒドロキシ-3-トリフルオロメチル-1H-ピラゾール 78.6 g (436.4 ミリモル) の 2-プロパノール 500 ml 溶液中に、室温にて粉末状水酸化カリウム 153.1 g (2728.6 ミリモル) を加え攪拌した。さらに反応溶液中へ過剰量のクロロジフルオロメタンを導入しながら、攪拌した。その後反応温度が発熱により 70℃まで一旦上昇し、2 時間後には室温にまで戻った。反応終了確認後、反応溶液を水中にあげ酢酸エチルにて抽出した。得られた有機層を水及び食塩水で順次洗浄した後、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧留去し、残渣を蒸留し無色透明液体の 5-ジフルオロメトキシ-1, 4-ジメチル-3-トリフルオロメチル-1H-ピラゾール 88.9 g (収率：88.5%) を得た。

15 $^1\text{H-NMR}$ 値 (CDCl_3 / TMS δ (ppm)) : 6.52 (1H, t, $J = 71.5 \text{ Hz}$), 3.78 (3H, s), 2.07 (3H, s)

沸点：98～100℃ / 6 KPa (45 mmHg)

屈折率 (n_D^{20}) : 1.3921

実施例 8

20 4-ブロモメチル-5-ジフルオロメトキシ-1-メチル-3-トリフルオロメチル-1H-ピラゾール (本発明化合物番号 151) の製造

5-ジフルオロメトキシ-1, 4-ジメチル-3-トリフルオロメチル-1H-ピラゾール 11.5 g (50.0 ミリモル) の四塩化炭素溶液 50 ml に、N-ブロモコハク酸イミド 9.8 g (55.0 ミリモル) 及び α, α' -アゾビス

イソブチロニトリル 0.41 g (2.5 ミリモル) を加え攪拌下加熱環流した。
反応溶液に外部から光を 1 時間照射した。反応終了確認後、反応溶液を水中にあ
け、クロロホルムで抽出した。得られた有機層を水及び食塩水で順次洗浄した
後、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧留去し、4-ブロモメチルー
5-ジフルオロメトキシ-1-メチルー3-トリフルオロメチルー1H-ピラ
5 ズール 17.8 g (純度: 72.0%、収率: 82.7%) を得た。
 $^1\text{H-NMR}$ 値 (CDCl_3 / TMS δ (ppm)) : 6.73 (1H, t, J
= 71.5 Hz), 4.39 (2H, s), 3.82 (3H, d)
屈折率 (n_D^{20}) : 1.4401

10 実施例 9

4-ブロモメチルー5-ジフルオロメトキシ-1-メチルー3-トリフルオロ
メチルー1H-ピラズール (本発明化合物番号 151) の製造

5-ジフルオロメトキシ-1, 4-ジメチルー3-トリフルオロメチルー1H
-ピラズール 0.50 g (2.17 ミリモル) の四塩化炭素溶液 5 ml に、臭素
15 0.90 g (5.64 ミリモル) 及び過酸化ベンゾイル微量を加え攪拌下加熱環
流した。反応溶液に外部から光を 2 時間 30 分照射した。反応終了後ガスクロマ
トグラフィー分析を行い、4-ブロモメチルー5-ジフルオロメトキシ-1-メ
チルー3-トリフルオロメチルー1H-ピラズールが 80.2% 生成しているこ
とを確認した。

20 実施例 10

2-(5-ジフルオロメトキシ-1-メチルー3-トリフルオロメチルー1H
-ピラズール-4-イルメチル)-イソチオ尿素臭化水素酸塩 (本発明化合物番
号 197) の製造

4-ブロモメチル-5-ジフルオロメトキシ-1-メチル-3-トリフルオロ
メチル-1H-ピラゾール 19.1 g (純度 75.0%、46.3ミリモル) の
エタノール溶液 30 ml に、チオ尿素 3.5 g (46.3ミリモル) を加え攪拌
下 1 時間加熱環流した。溶媒を減圧留去し、酢酸エチル、n-ヘキサン混合溶媒
5 にて洗浄し白色結晶 (融点: 130~131°C) の 2-(5-ジフルオロメトキ
シ-1-メチル-3-トリフルオロメチル-1H-ピラゾール-4-イルメチ
ル)-イソチオ尿素臭化水素酸塩 13.8 g (収率: 77.5%) を得た。
¹H-NMR 値 (CDCl₃ + DMSO-d₆/TMS δ (ppm)) : 9.2
1 (2H, br), 9.12 (2H, br), 6.92 (1H, t, J=71.
10 2 Hz), 4.40 (2H, s), 3.83 (3H, s)

実施例 11

(5-ジフルオロメトキシ-1-メチル-3-トリフルオロメチル-1H-ピ
ラゾール-4-イル)-メタンチオール (本発明化合物番号 216) の製造

2-(5-ジフルオロメトキシ-1-メチル-3-トリフルオロメチル-1H
15 -ピラゾール-4-イルメチル)-イソチオ尿素臭化水素酸塩 1.00 g (2.
60ミリモル) の N,N-ジメチルホルムアミド 2 ml 溶液中に、無水炭酸カリ
ウム 0.43 g (3.12ミリモル) 及び水 1 ml を加え室温にて 1 時間攪拌し
た。反応終了確認後、反応溶液を水中にあげジエチルエーテルにて抽出した。得
られた有機層を水で洗浄した後、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧
20 留去し、(5-ジフルオロメトキシ-1-メチル-3-トリフルオロメチル-1
H-ピラゾール-4-イル)-メタンチオール 0.66 g (純度: 84.9%、
収率: 82.4%) を得た。

¹H-NMR 値 (CDCl₃/TMS δ (ppm)) : 6.72 (1H, t, J

= 71.7 Hz), 3.81 (3H, s), 3.63 (2H, s), 3.20
(1H, br)

実施例 12

- (5-ジフルオロメトキシ-1-メチル-3-トリフルオロメチル-1H-ピ
ラゾール-4-イル)-メタンチオール (本発明化合物番号 216) の製造
- 4-ブロモメチル-5-ジフルオロメトキシ-1-メチル-3-トリフルオロ
メチル-1H-ピラゾール 1.55 g (5.00 ミリモル) のエタノール 10 ml
1 溶液中に、水酸化ナトリウム n 水和物 0.48 g (純度: 70.0%、6.0
0 ミリモル) を加え室温にて 1 時間攪拌した。反応終了後ガスクロマトグラ
フィー分析を行い、(5-ジフルオロメトキシ-1-メチル-3-トリフルオロ
メチル-1H-ピラゾール-4-イル)-メタンチオールが 40.0% 生成して
いることを確認した。

実施例 13

- 4-クロロメチル-5-ジフルオロメトキシ-1-メチル-3-トリフルオロ
メチル-1H-ピラゾール (本発明化合物番号 123) の製造
- 5-ジフルオロメトキシ-1, 4-ジメチル-3-トリフルオロメチル-1H
-ピラゾール 11.5 g (50.0 ミリモル) の四塩化炭素溶液 50 ml に、塩
化スルフリル 10.1 g (75.0 ミリモル) 及び α 、 α' -アゾビスイソブチ
ロニトリル 0.8 g (5.0 ミリモル) を加え攪拌下加熱環流した。反応溶液に
外部から光を 11 時間照射した。反応終了確認後、反応溶液を水中にあげ、クロ
ロホルムで抽出した。得られた有機層を水及び食塩水で順次洗浄した後、無水硫
酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマ
トグラフィーにて精製し、無色透明液体の 4-クロロメチル-5-ジフルオロメ

トキシ-1-メチル-3-トリフルオロメチル-1H-ピラゾール 4.8 g (純度: 83.4%、収率: 30.3%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ 値 (CDCl_3 / TMS δ (ppm)) : 6.69 (1H, t, $J = 71.5 \text{ Hz}$), 4.51 (2H, s), 3.82 (3H, s)

5 屈折率 (n_D^{20}) : 1.4157

実施例 14

4-クロロメチル-5-ジフルオロメトキシ-1-メチル-3-トリフルオロメチル-1H-ピラゾール (本発明化合物番号 123) の製造

5-ジフルオロメトキシ-1, 4-ジメチル-3-トリフルオロメチル-1H-
10 -ピラゾール 1.00 g (4.35 ミリモル) の四塩化炭素溶液 10 ml に、炭酸水素ナトリウム 0.55 g (6.52 ミリモル) を加え攪拌下加熱環流した。反応溶液に外部から光を照射し、さらにガスクロマトグラフィーにて目的物の生成量を確認しながら塩素ガスを適量導入した。反応終了後ガスクロマトグラ
15 フィー分析を行い、4-クロロメチル-5-ジフルオロメトキシ-1-メチル-3-トリフルオロメチル-1H-ピラゾールが 61.7% 生成していることを確認した。

実施例 15

2- (5-ジフルオロメトキシ-1-メチル-3-トリフルオロメチル-1H-
-ピラゾール-4-イルメチル) -イソチオ尿素塩酸塩 (本発明化合物番号 17
20 8) の製造

4-クロロメチル-5-ジフルオロメトキシ-1-メチル-3-トリフルオロメチル-1H-ピラゾール 3.7 g (純度 83.4%、11.7 ミリモル) のエタノール溶液 20 ml に、チオ尿素 0.8 g (11.1 ミリモル) を加え室温に

て一夜さらに50℃にて1時間加熱攪拌した。溶媒を減圧留去し、*n*-ヘキサンにて洗浄し白色結晶（融点：117～119℃）の2-（5-ジフルオロメトキシ-1-メチル-3-トリフルオロメチル-1*H*-ピラゾール-4-イルメチル）-イソチオ尿素塩酸塩3.8g（収率：96.4%）を得た。

5 実施例16

1-エチル-5-ヒドロキシ-4-メチル-3-トリフルオロメチル-1*H*-ピラゾール（本発明化合物番号037）の製造

エチルヒドラジン1.2g（20.0ミリモル）のエタノール20ml溶液に、氷冷下4,4,4-トリフルオロ-2-メチル-3-オキソブタン酸エチル4.4g（20.0ミリモル）を、攪拌下、反応系内温度が10℃を超えないように滴下した。滴下終了後、室温にて30分攪拌した。反応溶液中に濃塩酸1mlを加え、還流下2日間攪拌した。反応終了確認後、溶媒を減圧下留去した。残渣に水を加え、酢酸エチルにて抽出した。得られた有機層を水及び食塩水で順次洗浄した後、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧留去し、残渣を*n*-ヘキサンにて洗浄し白色結晶（融点：150～152℃）の1-エチル-5-ヒドロキシ-4-メチル-3-トリフルオロメチル-1*H*-ピラゾール2.8g（収率：71.8%）を得た。

¹H-NMR値（CDCl₃/TMS δ（ppm））：6.78（1H, br）, 4.06（2H, q）, 1.98（3H, d）, 1.37（3H, t）

20 実施例17

5-ヒドロキシ-4-メチル-1-*iso*-プロピル-3-トリフルオロメチル-1*H*-ピラゾール（本発明化合物番号038）の製造

iso-プロピルヒドラジン7.4g（100.0ミリモル）のエタノール1

- 0.0 ml 溶液に、氷冷下 4, 4, 4-トリフルオロ-2-メチル-3-オキソブタン酸エチル 23.3 g (純度 85.0%、100.0 mmol) を、攪拌下、反応系内温度が 10℃を超えないように滴下した。滴下終了後、室温にて 30 分攪拌した。反応溶液中に濃塩酸 1 ml を加え、還流下 2 日間攪拌した。反応終了
- 5 確認後、溶媒を減圧下留去した。残渣に水を加え、酢酸エチルにて抽出した。得られた有機層を食塩水で洗浄した後、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧留去し、残渣を n-ヘキサンにて洗浄し白色結晶 (融点: 150~153℃) の 5-ヒドロキシ-4-メチル-1-iso-プロピル-3-トリフルオロメチル-1H-ピラゾール 18.1 g (収率: 87.0%) を得た。
- 10 $^1\text{H-NMR}$ 値 (CDCl_3 / TMS δ (ppm)) : 4.58 (1H, m), 1.98 (3H, d), 1.44 (6H, d)

実施例 18

5-ジフルオロメトキシ-4-メチル-1-iso-プロピル-3-トリフルオロメチル-1H-ピラゾール (本発明化合物番号 084) の製造

- 15 5-ヒドロキシ-4-メチル-1-iso-プロピル-3-トリフルオロメチル-1H-ピラゾール 17.1 g (82.1 mmol) の 2-プロパノール 100 ml 溶液中に、室温にて粉末状水酸化カリウム 23.0 g (410.7 mmol) を加え攪拌した。さらに反応溶液中へ過剰量のクロロジフルオロメタンを導入しながら、攪拌した。その後反応温度が発熱により 70℃まで一旦上昇し、2
- 20 時間後には室温にまで戻った。反応終了確認後、反応溶液を水中にあげ酢酸エチルにて抽出した。得られた有機層を水及び食塩水で順次洗浄した後、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧留去し、残渣を蒸留し無色透明液体の 5-ジフルオロメトキシ-4-メチル-1-iso-プロピル-3-トリフルオロメチル

ル-1H-ピラゾール15.9g (収率: 75.0%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ 値 (CDCl_3/TMS δ (ppm)) : 6.52 (1H, t, $J=71.5\text{ Hz}$), 4.58 (1H, m), 1.98 (3H, d), 1.44 (6H, d)

5 沸点: $84\sim 86^\circ\text{C}/3.33\text{ KPa}$ (25 mmHg)

屈折率 (n_D^{20}) : 1.3974

実施例19

4-ブロモメチル-5-ジフルオロメトキシ-1-iso-プロピル-3-トリフルオロメチル-1H-ピラゾール (本発明化合物番号158) の製造

10 5-ジフルオロメトキシ-4-メチル-1-iso-プロピル-3-トリフルオロメチル-1H-ピラゾール10.3g (40.0ミリモル) の四塩化炭素溶液40mlに、N-ブロモコハク酸イミド7.8g (44.0ミリモル) 及び α, α' -アゾビスイソブチロニトリル0.3g (2.0ミリモル) を加え攪拌下加熱環流した。反応溶液に外部から光を1時間照射した。反応終了確認後、反

15 応溶液を水中にあげ、クロロホルムで抽出した。得られた有機層を水及び食塩水で順次洗浄した後、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製し無色透明液体の4-ブロモメチル-5-ジフルオロメトキシ-1-iso-プロピル-3-トリフルオロメチル-1H-ピラゾール5.5g (収率: 40.7%) を得た。

20 $^1\text{H-NMR}$ 値 (CDCl_3/TMS δ (ppm)) : 6.72 (1H, t, $J=71.9\text{ Hz}$), 4.62 (1H, m), 4.40 (2H, s), 1.47 (6H, d, $J=6.8\text{ Hz}$)

屈折率 (n_D^{20}) : 1.4383

実施例 20

1, 4-ジメチル-5-(2, 2, 2-トリフルオロエトキシ)-3-トリフルオロメチル-1H-ピラゾール (本発明化合物番号 079) の製造

1, 4-ジメチル-5-ヒドロキシ-3-トリフルオロメチル-1H-ピラゾール 4.4 g (24.4 ミリモル) の N, N-ジメチルホルムアミド 50 ml 溶液中に、室温にて無水炭酸カリウム 5.1 g (36.6 ミリモル) 及び 2, 2-トリフルオロエチルトリフルオロメタンスルホネート 6.3 g (26.8 ミリモル) を加え 3 時間室温にて攪拌した。反応終了確認後、反応溶液を水中にあげ酢酸エチルにて抽出した。得られた有機層を水及び食塩水で順次洗浄した後、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧留去し、淡黄色液体の 1, 4-ジメチル-5-(2, 2, 2-トリフルオロエトキシ)-3-トリフルオロメチル-1H-ピラゾール 6.1 g (収率: 95.3%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ 値 (CDCl_3 / TMS δ (ppm)) : 4.41 (2H, q), 3.74 (3H, d), 2.08 (3H, d)

15 屈折率 (n_D^{20}) : 1.3872

実施例 21

5-(2, 2-ジフルオロエトキシ)-1, 4-ジメチル-3-トリフルオロメチル-1H-ピラゾール (本発明化合物番号 078) の製造

1, 4-ジメチル-5-ヒドロキシ-3-トリフルオロメチル-1H-ピラゾール 9.0 g (50.0 ミリモル) のテトラヒドロフラン 50 ml 溶液中に、室温にてトリフェニルホスフィン 14.4 g (55.0 ミリモル) 及び 2, 2-ジフルオロエタノール 4.5 g (55.0 ミリモル) を加え攪拌した。さらに氷冷下にてアゾジカルボン酸ジイソプロピル 12.3 g (60.0 ミリモル) を加

え一夜室温にて攪拌した。反応終了確認後、反応溶液を水中にわけ酢酸エチルにて抽出した。得られた有機層を水及び食塩水で順次洗浄した後、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィにて精製し、淡黄色液体の1, 4-ジメチル-5-(2, 2-ジフルオロエトキシ)-3-トリフルオロメチル-1H-ピラゾール6. 8 g (収率: 55. 7%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ 値 (CDCl_3 / TMS δ (ppm)) : 6. 05 (1H, t, $J=3. 8, 54. 3\text{ Hz}$), 4. 27 (2H, dt, $J=3. 8, 13. 5\text{ Hz}$), 3. 73 (3H, s), 2. 08 (3H, d)
10 屈折率 (n_D^{20}) : 1. 4070

実施例 22

5-ヒドロキシ-4-メチル-1-n-プロピル-3-トリフルオロメチル-1H-ピラゾール (本発明化合物番号039)

$^1\text{H-NMR}$ 値 (CDCl_3 / TMS δ (ppm)) : 8. 75 (1H, br), 3. 94 (2H, t), 1. 96 (3H, d), 1. 77 (2H, m), 0. 88 (3H, t)
15

融点: 133~134°C

実施例 23

1-n-ブチル-5-ヒドロキシ-4-メチル-3-トリフルオロメチル-1H-ピラゾール (本発明化合物番号040)
20

$^1\text{H-NMR}$ 値 (CDCl_3 / TMS δ (ppm)) : 7. 73 (1H, br), 3. 98 (2H, t), 1. 97 (3H, d), 1. 74 (2H, m), 1. 29 (2H, m), 0. 91 (3H, t)

融点：132～133℃

実施例 24

1-tert-ブチル-5-ヒドロキシ-4-メチル-3-トリフルオロメチル-1H-ピラゾール (本発明化合物番号043)

- 5 $^1\text{H-NMR}$ 値 (CDCl_3 / TMS δ (ppm)) : 5.45 (1H, br), 1.97 (3H, d), 1.60 (9H, s)

融点：159～160℃

実施例 25

- 10 5-ジフルオロメトキシ-4-メチル-1-エチル-3-トリフルオロメチル-1H-ピラゾール (本発明化合物番号080)

$^1\text{H-NMR}$ 値 (CDCl_3 / TMS δ (ppm)) : 6.49 (1H, t, $J = 71.9\text{ Hz}$), 4.10 (2H, q), 2.07 (3H, d), 1.42 (3H, t)

沸点：88～91℃ / 3.73 KPa (28 mmHg)

- 15 屈折率 (n_D^{20}) : 1.3971

実施例 26

1-エチル-4-メチル-5-(2,2,2-トリフルオロエトキシ)-3-トリフルオロメチル-1H-ピラゾール (本発明化合物番号083)

- 20 $^1\text{H-NMR}$ 値 (CDCl_3 / TMS δ (ppm)) : 4.42 (2H, q), 4.07 (2H, q), 2.09 (3H, d), 1.41 (3H, t)

実施例 27

4-メチル-1-isopropyl-5-(2,2,2-トリフルオロエトキシ)-3-トリフルオロメチル-1H-ピラゾール (本発明化合物番号087)

^1H -NMR値 (CDCl_3 / TMS δ (ppm)) : 4.55 (1H, m),
4.41 (2H, q), 2.08 (3H, d), 1.45 (6H, d)

実施例 28

4-メチル-1-n-プロピル-5-(2, 2, 2-トリフルオロエトキシ)-
5 3-トリフルオロメチル-1H-ピラゾール (本発明化合物番号090)

^1H -NMR値 (CDCl_3 / TMS δ (ppm)) : 4.41 (2H, q),
3.97 (2H, t), 2.09 (3H, d), 1.84 (2H, m), 0.9
1 (3H, t)

実施例 29

10 1-n-ブチル-4-メチル-5-(2, 2, 2-トリフルオロエトキシ)-3
-トリフルオロメチル-1H-ピラゾール (本発明化合物番号093)

^1H -NMR値 (CDCl_3 / TMS δ (ppm)) : 4.41 (2H, q),
4.00 (2H, t), 2.09 (3H, d), 1.80 (2H, m), 1.3
0 (2H, m), 0.93 (3H, t)

15 実施例 30

1-tert-ブチル-4-メチル-5-(2, 2, 2-トリフルオロエトキシ)-
3-トリフルオロメチル-1H-ピラゾール (本発明化合物番号102)

^1H -NMR値 (CDCl_3 / TMS δ (ppm)) : 4.43 (2H, q),
2.09 (3H, d), 1.59 (9H, s)

20 実施例 31

4-エチル-1-メチル-5-ジフルオロメトキシ-3-トリフルオロメチル-
1H-ピラゾール (本発明化合物番号105)

^1H -NMR値 (CDCl_3 / TMS δ (ppm)) : 6.50 (1H, t, J

= 71.7 Hz), 3.78 (3H, s), 2.51 (2H, q), 1.15 (3H, t)

屈折率 (n_D^{20}) : 1.4021

実施例 3 2

5 4-ブロモメチル-1-メチル-5-(2, 2-ジフルオロエトキシ)-3-トリフルオロメチル-1H-ピラゾール (本発明化合物番号 153)

$^1\text{H-NMR}$ 値 (CDCl_3 / TMS δ (ppm)) : 6.11 (1H, tt, $J=3.5, 54.2$ Hz), 4.52 (2H, dt, $J=3.5, 13.5$ Hz), 4.43 (2H, s), 3.76 (3H, s)

10 屈折率 (n_D^{20}) : 1.4490

実施例 3 3

4-ブロモメチル-1-メチル-5-(2, 2, 2-トリフルオロエトキシ)-3-トリフルオロメチル-1H-ピラゾール (本発明化合物番号 154)

$^1\text{H-NMR}$ 値 (CDCl_3 / TMS δ (ppm)) : 4.68 (2H, q), 4.41 (2H, s), 3.77 (3H, s)

屈折率 (n_D^{20}) : 1.3872

実施例 3 4

4-ブロモメチル-5-ジフルオロメトキシ-1-エチル-3-トリフルオロメチル-1H-ピラゾール (本発明化合物番号 155)

20 $^1\text{H-NMR}$ 値 (CDCl_3 / TMS δ (ppm)) : 6.73 (1H, t, $J=71.7$ Hz), 4.40 (2H, s), 4.13 (2H, q), 1.46 (3H, t)

実施例 3 5

4-ブロモメチル-1-tert-ブチル-5-(2,2-ジフルオロエトキシ)-3-トリフルオロメチル-1H-ピラゾール (本発明化合物番号168)

¹H-NMR値 (CDCl₃/TMS δ (ppm)) : 6.15 (1H, tt, J=3.7, 54.1 Hz), 4.56 (2H, dt, J=3.7, 13.4 Hz), 4.45 (2H, s), 1.60 (9H, s)

実施例36

2-(5-(2,2-ジフルオロエトキシ)-1-メチル-3-トリフルオロメチル-1H-ピラゾール-4-イルメチル)-イソチオ尿素臭化水素酸塩 (本発明化合物番号199)

¹H-NMR値 (CD₃OD/TMS δ (ppm)) : 6.26 (1H, tt, J=3.4, 53.9 Hz), 4.51 (2H, dt, J=3.2, 14.1 Hz), 4.41 (2H, s), 3.78 (3H, s)

実施例37

2-(5-(2,2,2-トリフルオロエトキシ)-1-メチル-3-トリフルオロメチル-1H-ピラゾール-4-イルメチル)-イソチオ尿素臭化水素酸塩 (本発明化合物番号200)

融点 : 128~131℃

実施例38

2-(5-ジフルオロメトキシ-1-エチル-3-トリフルオロメチル-1H-ピラゾール-4-イルメチル)-イソチオ尿素臭化水素酸塩 (本発明化合物番号201)

融点 : 139~141℃

実施例39

2- (5-ジフルオロメトキシ-1-iso-プロピル-3-トリフルオロメチル-1H-ピラゾール-4-イルメチル) -イソチオ尿素臭化水素酸塩 (本発明化合物番号204)

融点: 146~148℃

5 実施例40

(5-ジフルオロメトキシ-1-iso-プロピル-3-トリフルオロメチル-1H-ピラゾール-4-イル) -メタンチオール (本発明化合物番号223)

$^1\text{H-NMR}$ 値 (CDCl_3 / TMS δ (ppm)) : 6.72 (1H, t, $J = 7.2$ Hz), 4.60 (1H, m), 3.62 (2H, s), 1.46

10 (6H, d)

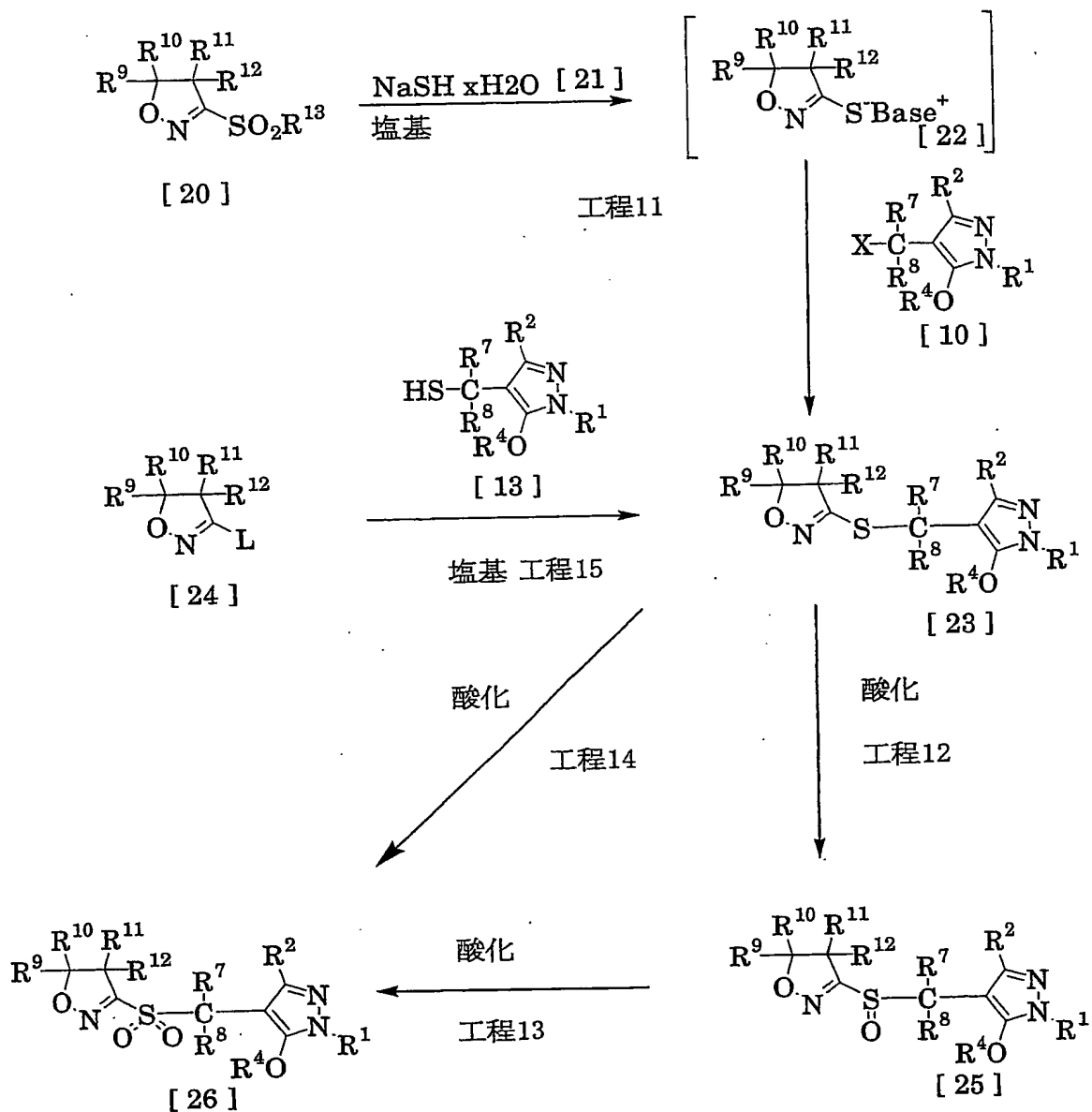
上記の化合物以外にも、以下の表に化合物番号で示す化合物については、物性値や機器分析データを確認した。

表 1 2

化合物番号	物性値又はNMRデータ
037	融点：150～152℃
038	融点：150～153℃
151	^1H -NMR値 (CDCl_3/TMS δ (ppm)) : 6.73 (1H, t, $J=71.5\text{Hz}$), 4.39 (2H, s), 3.82 (3H, d) 屈折率 (n_D^{20}) : 1.4401
178	融点：117～119℃
197	融点：130～131℃

以下に、一般式 [I] で表される本発明化合物を中間体として用いた、イソオキサゾリン誘導体（特開2002-308857号記載）の製造、及び当該イソオキサゾリン誘導体の有する除草作用を説明する。

まず、一般式 [I] で表される本発明化合物（ピラゾール誘導体又はその塩）を用いた、イソオキサゾリン誘導体（特開2002-308857号記載）の製造について説明する。



- (式中、 R^1 、 R^2 、 R^4 、 R^7 、 R^8 及び X は前記と同じ意味を示し、 R^9 及び R^{10} は、同一又は異なって、水素原子、アルキル基、シクロアルキル基又はシクロアルキルアルキル基を示すか、或いは R^9 と R^{10} とが一緒になって、これらの結合した炭素原子と共に C 3～C 7 のスピロ環を示し、 R^{11} 及び R^{12} は、同一又は異なって、水素原子、アルキル基又はシクロアルキル基を示すか、或いは R^{11} と R^{12} とが一緒になって、これらの結合した炭素原子と共に C 3～C 7 のスピロ環を示し、さらに R^9 、 R^{10} 、 R^{11} 及び R^{12} はこれらの結合した炭素原子

子と共に5～8員環を形成することもできる。R¹⁻³はC1～C4アルキル基、置換されていてもよいフェニル基又は置換されていてもよいベンジル基を示し、Lはハロゲン原子、C1～C4アルキルスルホニル基、置換されていてもよいフェニルスルホニル基又は置換されていてもよいベンジルスルホニル基等の脱離基を

5 示す。)

以下、上記の、イソオキサゾリン誘導体の製造方法を、各工程毎に説明する。

(工程11)

一般式[23]で表されるスルフィド誘導体は、一般式[20]で表される化合物と、一般式[21]で示される水硫化ナトリウム水和物を、溶媒中又は溶媒
10 の非存在下で(好ましくは適当な溶媒中)、塩基の存在下反応させることにより一般式[22]で表されるメルカプタンの塩を反応系内で製造した後、メルカプタンの塩[22]を単離することなく、本発明化合物である一般式[10]で表されるハロゲン誘導体と反応させること(場合によっては不活性ガス雰囲気下で行うか又は還元剤を添加することができる)によって製造することができる。

15 (工程12)

一般式[25]で表されるスルホキシド誘導体は、一般式[23]で表されるスルフィド誘導体と酸化剤を、適当な溶媒中で反応させることにより製造することができる。

(工程13)

20 一般式[26]で表されるスルホン誘導体は、一般式[25]で表されるスルホキシド誘導体と酸化剤を、適当な溶媒中で反応させることにより製造することができる。

(工程14)

一般式〔26〕で表されるスルホン誘導体は、適当な溶媒中、一般式〔23〕で表されるスルフィド誘導体と好適な酸化剤の量により、一般式〔25〕で表されるスルホキシド誘導体を単離することなく製造することができる。

(工程15)

- 5 一般式〔23〕で示されるスルフィド誘導体は、一般式〔24〕で表される化合物に対し、本発明化合物である一般式〔13〕で示されるメルカプタン誘導体を、溶媒中又は溶媒の非存在下で（好ましくは適当な溶媒中）、塩基の存在下で反応させること（場合によっては不活性ガス雰囲気下で行うか又は還元剤を添加
10 〔13〕で示されるメルカプタン誘導体は、製造法5工程6又は工程7の記載の方法により反応系内において製造し使用することもできる。

次に、参考例をあげて、一般式〔I〕で表される本発明化合物を用いた、イソオキサゾリン誘導体（特開2002-308857号記載）の製造を具体的に説明する。

15 <参考例1>

3-(5-ジフルオロメトキシ-1-メチル-3-トリフルオロメチル-1H-ピラゾール-4-イルメチルチオ)-5, 5-ジメチル-2-イソオキサゾリンの製造

- 1) 3-エタンスルホニル-5, 5-ジメチル-2-イソオキサゾリン6. 7
20 g(35. 0ミリモル)のN, N-ジメチルホルムアミド50ml溶液に、水硫化ナトリウム5. 6g(純度70%、70. 0ミリモル)を加え、室温にて1時間攪拌した。その後炭酸カリウム4. 8g(35. 0ミリモル)及び4-ブロモメチル-5-ジフルオロメトキシ-1-メチル-3-トリフルオロメチル-1H-ピ

ラゾール 10.8 g (35.0 ミリモル) を加え室温にて一夜攪拌した。反応終了確認後、反応溶液を水に注ぎ、酢酸エチルで抽出した。得られた有機層を水および食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製し白色結晶 (融点: 39~40℃) の 3-(5-ジフルオロメトキシ-1-メチル-3-トリフルオロメチル-1H-ピラゾール-4-イルメチルチオ)-5,5-ジメチル-2-イソオキサゾリン 7.3 g (収率 57.9%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ 値 (CDCl_3 / TMS δ (ppm)) : 6.72 (1H, t, $J = 72.0 \text{ Hz}$), 4.19 (2H, s), 3.81 (3H, s), 2.78 (2H, s), 1.42 (6H, s)

2) 2-(5-ジフルオロメトキシ-1-メチル-3-トリフルオロメチル-1H-ピラゾール-4-イルメチル)-イソチオ尿素臭化水素酸塩 1.93 g (5.00 ミリモル) のエタノール 10 ml 溶液中に、水酸化ナトリウム 0.48 g (12.00 ミリモル) 及び水 10 ml を加え室温にて 30 分間攪拌した。

そこへ 3-クロロ-5,5-ジメチル-2-イソオキサゾリン 0.67 g (5.00 ミリモル) を室温にて加え、さらに還流下 12 時間攪拌した。反応終了確認後、溶媒を減圧下留去した。得られた残渣を水中にあげ、酢酸エチルにて抽出した。得られた有機層を水洗し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製し 3-(5-ジフルオロメトキシ-1-メチル-3-トリフルオロメチル-1H-ピラゾール-4-イルメチルチオ)-5,5-ジメチル-2-イソオキサゾリン 1.02 g (収率 56.7%) を得た。

3) 2-(5-ジフルオロメトキシ-1-メチル-3-トリフルオロメチル-

- 1 H-ピラゾール-4-イルメチル)-イソチオ尿素臭化水素酸塩 1.93 g
(5.00ミリモル)のエタノール10ml溶液中に、無水炭酸カリウム0.83 g (6.00ミリモル)及び水5mlを加え室温にて30分間攪拌した。そこ
へ3-エタンスルホニル-5,5-ジメチル-2-イソオキサゾリン0.95 g
(5.00ミリモル)のN,N-ジメチルホルムアミド5ml溶液及び無水炭酸
カリウム0.83 g (6.00ミリモル)を室温にて加え、さらに50℃にて3
時間攪拌した。反応終了確認後、溶媒を減圧下留去した。得られた残渣を水中に
あけ、酢酸エチルにて抽出した。得られた有機層を水洗し、無水硫酸マグネシウ
ムで乾燥した。減圧下溶媒を留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラ
フィーにて精製し3-(5-ジフルオロメトキシ-1-メチル-3-トリフルオロ
メチル-1H-ピラゾール-4-イルメチルチオ)-5,5-ジメチル-2-イソ
オキサゾリン1.55 g (収率86.1%)を得た。

<参考例2>

- 3-(5-ジフルオロメトキシ-1-メチル-3-トリフルオロメチル-1H-
ピラゾール-4-イルメタンスルフィニル)-5,5-ジメチル-2-イソオキサ
ゾリンの製造

- 3-(5-ジフルオロメトキシ-1-メチル-3-トリフルオロメチル-1H-
ピラゾール-4-イルメチルチオ)-5,5-ジメチル-2-イソオキサゾリン
6.2 g (17.3ミリモル)のクロロホルム40ml溶液に、氷冷下、m-クロ
ロ過安息香酸3.4 g (純度70%, 13.8ミリモル)を加え1時間攪拌し
た。その後、さらに室温で3時間攪拌した。反応終了確認後、反応溶液を水に注
ぎクロロホルムで抽出した。得られた有機層を亜硫酸水素ナトリウム水溶液、炭
酸水素ナトリウム水溶液、水及び食塩水で順次洗浄した後、無水硫酸マグネシウ

ムで乾燥した。減圧下溶媒を留去し、得られた固体をn-ヘキサンで洗浄し、白色粉末（融点：112～114℃）の3-(5-ジフルオロメトキシ-1-メチル-3-トリフルオロメチル-1H-ピラゾール-4-イルメタンスルフィニル)-5, 5-ジメチル-2-イソオキサゾリン4.1g（収率63.2%）を得た。

5 $^1\text{H-NMR}$ 値 (CDCl_3 / TMS δ (ppm)) : 6.95 (1H, q, $J = 69.5, 74.4 \text{ Hz}$), 4.16 (2H, s), 3.85 (3H, s), 3.11 (2H, q, $J = 17.2 \text{ Hz}$), 1.52 (6H, d, $J = 5.5 \text{ Hz}$)

<参考例3>

10 3-(5-ジフルオロメトキシ-1-メチル-3-トリフルオロメチル-1H-ピラゾール-4-イルメタンスルホニル)-5, 5-ジメチル-2-イソオキサゾリンの製造

3-(5-ジフルオロメトキシ-1-メチル-3-トリフルオロメチル-1H-ピラゾール-4-イルメチルチオ)-5, 5-ジメチル-2-イソオキサゾリン
 15 7.3g (20.3ミリモル)のクロロホルム50ml溶液に、氷冷下、m-クロロ過安息香酸12.5g（純度70%, 50.8ミリモル）を加え1時間攪拌した。その後、さらに室温で一夜攪拌した。反応終了確認後、反応溶液を水に注ぎクロロホルムで抽出した。得られた有機層を亜硫酸水素ナトリウム水溶液、炭酸水素ナトリウム水溶液、水及び食塩水で順次洗浄した後、無水硫酸マグネシウム
 20 で乾燥した。減圧下溶媒を留去し、得られた固体をn-ヘキサンで洗浄し、白色粉末（融点：129～130℃）の3-(5-ジフルオロメトキシ-1-メチル-3-トリフルオロメチル-1H-ピラゾール-4-イルメタンスルホニル)-5, 5-ジメチル-2-イソオキサゾリン6.4g（収率80.6%）を得た。

$^1\text{H-NMR}$ 値 (CDCl_3 / TMS δ (ppm)) : 6.83 (1H, t, J = 71.9 Hz), 4.60 (2H, s), 3.88 (3H, s), 3.11 (2H, s), 1.52 (6H, s)

<参考例4>

5 3-(5-ジフルオロメトキシ-1-エチル-3-トリフルオロメチル-1H-ピラゾール-4-イルメタンスルホニル)-5, 5-ジメチル-2-イソオキサゾリン

融点 : 98 ~ 100°C

10 $^1\text{H-NMR}$ 値 (CDCl_3 / TMS δ (ppm)) : 6.83 (1H, t, J = 72.0 Hz), 4.60 (2H, s), 4.19 (2H, q), 3.11 (2H, s), 1.51 (6H, s), 1.49 (3H, s)

<参考例5>

15 3-(5-ジフルオロメトキシ-1-iso-プロピル-3-トリフルオロメチル-1H-ピラゾール-4-イルメタンスルホニル)-5, 5-ジメチル-2-イソオキサゾリン

屈折率 (n_D^{20}) : 1.4621

$^1\text{H-NMR}$ 値 (CDCl_3 / TMS δ (ppm)) : 6.83 (1H, t, J = 72.1 Hz), 4.70 (1H, m), 4.60 (2H, s), 3.10 (2H, s), 1.52 (6H, s), 1.49 (6H, s)

20 <参考例6>

3-(5-ジフルオロメトキシ-1-n-プロピル-3-トリフルオロメチル-1H-ピラゾール-4-イルメタンスルホニル)-5, 5-ジメチル-2-イソオキサゾリン

屈折率 (n_D^{20}) : 1.4629

$^1\text{H-NMR}$ 値 ($\text{CDCl}_3 / \text{TMS}$ δ (ppm)) : 6.82 (1H, t, $J = 71.7 \text{ Hz}$), 4.60 (2H, s), 4.09 (2H, t), 3.10 (2H, s), 1.92 (2H, m), 1.52 (6H, s), 0.94 (3H, t)

<参考例7>

3-(1-iso-ブチル-5-ジフルオロメトキシ-3-トリフルオロメチル-1H-ピラゾール-4-イルメタンスルホニル)-5, 5-ジメチル-2-イソオキサゾリン

10 屈折率 (n_D^{20}) : 1.4601

$^1\text{H-NMR}$ 値 ($\text{CDCl}_3 / \text{TMS}$ δ (ppm)) : 6.81 (1H, t, $J = 71.7 \text{ Hz}$), 4.60 (2H, s), 3.94 (2H, d), 3.10 (2H, s), 2.30 (1H, m), 1.51 (6H, m), 0.92 (6H, d)

15 <参考例8>

3-(5-ジフルオロメトキシ-1-メチル-3-トリフルオロメチル-1H-ピラゾール-4-イルメタンスルホニル)-5-エチル-5-メチル-2-イソオキサゾリン

融点 : 77~78°C

20 $^1\text{H-NMR}$ 値 ($\text{CDCl}_3 / \text{TMS}$ δ (ppm)) : 6.83 (1H, t, $J = 71.9 \text{ Hz}$), 4.60 (2H, s), 3.88 (3H, s), 3.09 (2H, ABq, $J = 17.4 \text{ Hz}$, $\Delta\nu = 46.7 \text{ Hz}$), 1.78 (2H, q), 1.47 (3H, s), 0.98 (3H, t)

<参考例 9>

3-(5-ジフルオロメトキシ-1-メチル-3-トリフルオロメチル-1H-ピラゾール-4-イルメタンシルホニル)-5-メチル-5-シクロプロピル-2-イソオキサゾリン

5 融点：96～98℃

$^1\text{H-NMR}$ 値 (CDCl_3 / TMS δ (ppm)) : 6.83 (1H, t, $J = 71.9\text{ Hz}$), 4.59 (2H, s), 3.88 (3H, s), 3.13 (2H, ABq, $J = 17.3\text{ Hz}$, $\Delta\nu = 53.4\text{ Hz}$), 1.48 (3H, s), 1.14 (1H, m), 0.36～0.58 (4H, m)

10 <参考例 10>

7-(5-ジフルオロメトキシ-1-メチル-3-トリフルオロメチル-1H-ピラゾール-4-イルメタンシルホニル)-5-オキサ-6-アザスピロ [3.4] -6-オクテン

融点：149～151℃

15 $^1\text{H-NMR}$ 値 (CDCl_3 / TMS δ (ppm)) : 6.83 (1H, t, $J = 71.9\text{ Hz}$), 4.58 (2H, s), 3.87 (3H, s), 3.40 (2H, s), 2.62 (2H, m), 2.27 (2H, m), 1.91 (1H, m), 1.67 (1H, m)

<参考例 11>

20 3-(5-ジフルオロメトキシ-1-メチル-3-トリフルオロメチル-1H-ピラゾール-4-イルメタンシルホニル)-2-イソオキサゾリン

融点：115～117℃

$^1\text{H-NMR}$ 値 (CDCl_3 / TMS δ (ppm)) : 6.83 (1H, t, J

= 71.7 Hz), 4.66 (2H, t), 4.61 (2H, s), 3.88
(3H, s), 3.37 (2H, t)

<参考例12>

6-(5-ジフルオロメトキシ-1-メチル-3-トリフルオロメチル-1H-
5 ピラゾール-4-イルメタンスルホニル)-4-オキサ-5-アザスピロ[2.
4]-5-ヘプテン

融点: 125~126°C

¹H-NMR値(CDC1₃/TMS δ(ppm)): 6.83 (1H, t, J
= 71.9 Hz), 4.61 (2H, s), 3.88 (3H, s), 3.42
10 (2H, s), 1.31 (2H, t), 0.91 (2H, t)

<参考例13>

3-[1-(5-ジフルオロメトキシ-1-メチル-3-トリフルオロメチル-
1H-ピラゾール-4-イル)-エタンスルホニル]-5,5-ジメチル-2-イ
ソオキサゾリン

15 屈折率(n_D²⁰): 1.4657

¹H-NMR値(CDC1₃/TMS δ(ppm)): 6.92 (1H, m),
4.83 (1H, q), 3.88 (3H, s), 3.07 (2H, d), 1.8
3 (3H, d), 1.50 (6H, d)

<参考例14>

20 3-(5-ジフルオロメトキシ-1-メチル-3-トリフルオロメチル-1H-
ピラゾール-4-イル-メタンスルホニル)-3a, 4, 5, 6, 7, 7a-ヘキ
サヒドローベンゾ[d]イソオキサゾール

融点: 97~98°C

^1H -NMR値 (CDCl_3 / TMS δ (ppm)) : 6.84 (1H, t, J = 72.0 Hz), 4.69 (1H, m), 4.61 (2H, s), 3.88 (3H, s), 3.48 (1H, m), 1.26~2.17 (9H, m)

<参考例 15>

5 3-(5-ジフルオロメトキシ-1-メチル-3-トリフルオロメチル-1H-ピラゾール-4-イルメタンスルホニル)-5-メチル-2-イソオキサゾリン
融点 : 106~107°C

^1H -NMR値 (CDCl_3 / TMS δ (ppm)) : 6.83 (1H, t, J = 71.9 Hz), 5.05 (1H, m), 4.60 (2H, s), 3.88
10 (3H, s), 3.44 (1H, dd), 2.96 (1H, dd), 1.48
(3H, d)

<参考例 16>

3-(5-ジフルオロメトキシ-1-メチル-3-トリフルオロメチル-1H-
ピラゾール-4-イルメタンスルホニル)-5-iso-プロピル-2-イソオキ
15 サゾリン

融点 : 85~86°C

^1H -NMR値 (CDCl_3 / TMS δ (ppm)) : 6.83 (1H, t, J = 71.7 Hz), 4.67 (1H, m), 4.59 (2H, s), 3.88
(3H, s), 3.30 (1H, dd), 3.08 (1H, dd), 1.97
20 (1H, m), 0.98 (6H, dd)

<参考例 17>

3-(5-ジフルオロメトキシ-1-メチル-3-トリフルオロメチル-1H-
ピラゾール-4-イルメタンスルホニル)-4, 5, 5-トリメチル-2-イソオ

キサゾリン

屈折率 (n_D^{20}) : 1.4646

$^1\text{H-NMR}$ 値 (CDCl_3/TMS δ (ppm)) : 6.84 (1H, t, J
= 71.9 Hz), 4.61 (2H, q), 3.88 (3H, s), 3.36
5 (1H, q), 1.44 (3H, s), 1.38 (3H, s), 1.30 (3
H, d)

<参考例18>

3-(5-ジフルオロメトキシ-1-メチル-3-トリフルオロメチル-1H-
ピラゾール-4-イルメタンシルホニル)-4-メチル-2-イソキサゾリン

10 屈折率 (n_D^{20}) : 1.4673

$^1\text{H-NMR}$ 値 (CDCl_3/TMS δ (ppm)) : 6.83 (1H, t, J
= 71.8 Hz), 4.71 (1H, t), 4.62 (2H, q), 4.25
(1H, t), 3.88 (3H, s), 3.81 (1H, m), 1.44 (3
H, d)

15 <参考例19>

3-[1-(5-ジフルオロメトキシ-1-メチル-3-トリフルオロメチル-
1H-ピラゾール-4-イル)-プロパン-1-シルホニル]-5,5-ジメチル
-2-イソキサゾリン

屈折率 (n_D^{20}) : 1.4669

20 $^1\text{H-NMR}$ 値 (CDCl_3/TMS δ (ppm)) : 6.91 (1H, t, J
= 72.9 Hz), 4.60 (1H, q), 3.89 (3H, s), 3.05
(2H, d), 2.30 (2H, m), 1.49 (6H, d), 0.94 (3
H, t)

<参考例20>

3-[5-(2, 2, 2-トリフルオロエトキシ)-1-メチル-3-トリフルオロメチル-1H-ピラゾール-4-イルメタンスルホニル]-5, 5-ジメチル-2-イソオキサゾリン

5 融点: 93~95℃

$^1\text{H-NMR}$ 値 (CDCl_3 / TMS δ (ppm)) : 4.68 (2H, q), 4.59 (2H, s), 3.84 (3H, s), 3.12 (2H, s), 1.53 (6H, s)

<参考例21>

10 3-[5-(2, 2-ジフルオロエトキシ)-1-メチル-3-トリフルオロメチル-1H-ピラゾール-4-イルメタンスルホニル]-5, 5-ジメチル-2-イソオキサゾリン

融点: 89~91℃

15 $^1\text{H-NMR}$ 値 (CDCl_3 / TMS δ (ppm)) : 6.11 (1H, tt, $J=3.5, 54.4\text{ Hz}$), 4.58 (2H, s), 4.48 (2H, dt, $J=3.7, 15.3\text{ Hz}$), 3.88 (3H, s), 3.11 (2H, s), 1.52 (6H, s)

<参考例22>

20 3-[1-tert-ブチル-5-(2, 2-ジフルオロエトキシ)-3-トリフルオロメチル-1H-ピラゾール-4-イルメタンスルホニル]-5, 5-ジメチル-2-イソオキサゾリン

$^1\text{H-NMR}$ 値 (CDCl_3 / TMS δ (ppm)) : 6.14 (1H, tt, $J=3.9, 54.4\text{ Hz}$), 4.61 (2H, s), 4.54 (2H, dt,

$J=3.6, 13.4 \text{ Hz}$), $3.08 (2\text{H}, s)$, $1.63 (9\text{H}, s)$,
 $1.51 (6\text{H}, s)$

<参考例 23>

3-[5-(2,2-ジフルオロエトキシ)-1-iso-プロピル-3-トリ
 5 フルオロメチル-1H-ピラゾール-4-イルメタンスルホニル]-5,5-ジメチル-2-イソオキサゾリン

融点: $88 \sim 89^\circ\text{C}$

$^1\text{H-NMR}$ 値 ($\text{CDCl}_3 / \text{TMS}$ δ (ppm)) : $6.11 (1\text{H}, tt, J=3.4, 54.6 \text{ Hz})$, $4.58 \sim 4.65 (3\text{H}, m)$, $4.47 (2$
 10 $\text{H}, dt, J=3.7, 13.4 \text{ Hz})$, $3.10 (2\text{H}, s)$, $1.52 (6\text{H}, s)$, $1.46 (6\text{H}, d)$

<参考例 24>

3-[1-エチル-5-(2,2-ジフルオロエトキシ)-3-トリフルオロ
 メチル-1H-ピラゾール-4-イルメタンスルホニル]-5,5-ジメチル-
 15 2-イソオキサゾリン

屈折率 (n_D^{20}) : 1.4687

$^1\text{H-NMR}$ 値 ($\text{CDCl}_3 / \text{TMS}$ δ (ppm)) : $6.11 (1\text{H}, tt, J=3.7, 54.5 \text{ Hz})$, $4.58 (2\text{H}, s)$, $4.48 (2\text{H}, dt, J=3.7, 13.4 \text{ Hz})$, $4.16 (2\text{H}, q)$, $3.10 (2\text{H}, s)$,
 20 $1.52 (6\text{H}, s)$, $1.47 (3\text{H}, t)$

<参考例 25>

3-[5-(2,2-ジフルオロエトキシ)-1-n-プロピル-3-トリフル
 オロメチル-1H-ピラゾール-4-イルメタンスルホニル]-5,5-ジメ

チルー 2-イソオキサゾリン

屈折率 (n_D^{20}) : 1.4658

$^1\text{H-NMR}$ 値 ($\text{CDCl}_3 / \text{TMS}$ δ (ppm)) : 6.11 (1H, tt, $J=3.7, 54.3\text{ Hz}$), 4.59 (2H, s), 4.47 (2H, dt, $J=3.7, 13.5\text{ Hz}$), 4.04 (2H, t), 3.09 (2H, t), 1.90 (2H, m), 1.52 (6H, s), 0.94 (3H, t)

<参考例 26>

3-[5-(2, 2, 2-トリフルオロエトキシ)-1-iso-プロピル-3-トリフルオロメチル-1H-ピラゾール-4-イルメタンスルホニル]-5, 5-ジメチル-2-イソオキサゾリン

融点: 109~110°C

$^1\text{H-NMR}$ 値 ($\text{CDCl}_3 / \text{TMS}$ δ (ppm)) : 4.55~4.70 (5H, m), 3.11 (2H, s), 1.52 (6H, s), 1.49 (6H, d)

15 <参考例 27>

3-[5-(2, 2, 2-トリフルオロエトキシ)-1-n-プロピル-3-トリフルオロメチル-1H-ピラゾール-4-イルメタンスルホニル]-5, 5-ジメチル-2-イソオキサゾリン

融点: 49~51°C

20 $^1\text{H-NMR}$ 値 ($\text{CDCl}_3 / \text{TMS}$ δ (ppm)) : 4.68 (2H, q), 4.59 (2H, s), 4.04 (2H, t), 3.11 (2H, s), 1.88 (2H, m), 1.52 (6H, s), 0.94 (3H, t)

<参考例 28>

3-[1-n-ブチル-5-(2, 2, 2-トリフルオロエトキシ)-3-トリフルオロメチル-1H-ピラゾール-4-イルメタンスルホニル]-5, 5-ジメチル-2-イソオキサゾリン

屈折率 (n_D^{20}) : 1.4533

5 $^1\text{H-NMR}$ 値 (CDCl_3/TMS δ (ppm)) : 4.67 (2H, q), 4.59 (2H, s), 4.07 (2H, t), 3.10 (2H, s), 1.84 (2H, m), 1.52 (6H, s), 1.35 (2H, m), 0.95 (3H, t)

<参考例29>

10 3-[1-エチル-5-(2, 2, 2-トリフルオロエトキシ)-3-トリフルオロメチル-1H-ピラゾール-4-イルメタンスルホニル]-5, 5-ジメチル-2-イソオキサゾリン

融点 : 84~86°C

15 $^1\text{H-NMR}$ 値 (CDCl_3/TMS δ (ppm)) : 4.68 (2H, q), 4.59 (2H, s), 4.14 (2H, q), 3.11 (2H, s), 1.52 (6H, s), 1.47 (3H, t)

<参考例30>

20 3-[1-tert-ブチル-5-(2, 2, 2-トリフルオロエトキシ)-3-トリフルオロメチル-1H-ピラゾール-4-イルメタンスルホニル]-5, 5-ジメチル-2-イソオキサゾリン

融点 : 91~92°C

$^1\text{H-NMR}$ 値 (CDCl_3/TMS δ (ppm)) : 4.77 (2H, q), 4.60 (2H, s), 3.11 (2H, s), 1.63 (9H, s), 1.5

2 (6 H, s)

続いて、一般式 [I] で表されるピラゾール誘導体又はその塩（本発明化合物）を用いることにより製造しうる、一般式[26]で示される化合物（特開 2002-308857号記載のイソオキサゾリン誘導体）の示す除草作用について説明する。

一般式[26]で示される化合物（特開 2002-308857号記載のイソオキサゾリン誘導体）を除草剤として使用するには、それ自体で用いてもよいが、製剤化に一般的に用いられる担体、界面活性剤、分散剤または補助剤等を配合して、粉剤、水和剤、乳剤、フロアブル剤、微粒剤または粒剤等に製剤して使用することもできる。

製剤化に際して用いられる担体としては、例えばタルク、ベントナイト、クレー、カオリン、珪藻土、ホワイトカーボン、バーミキュライト、炭酸カルシウム、消石灰、珪砂、硫安、尿素等の固体担体、イソプロピルアルコール、キシレン、シクロヘキサン、メチルナフタレン等の液体担体等があげられる。

界面活性剤及び分散剤としては、例えばアルキルベンゼンスルホン酸金属塩、ジナフチルメタンジスルホン酸金属塩、アルコール硫酸エステル塩、アルキルアリールスルホン酸塩、リグニンスルホン酸塩、ポリオキシエチレングリコールエーテル、ポリオキシエチレンアルキルアリールエーテル、ポリオキシエチレンソルビタンモノアルキレート等があげられる。補助剤としては、例えばカルボキシメチルセルロース、ポリエチレングリコール、アラビアゴム等があげられる。使用に際しては適当な濃度に希釈して散布するかまたは直接施用する。

一般式[26]で示される化合物は茎葉散布、土壌施用または水面施用等により

使用することができる。有効成分の配合割合については必要に応じて適宜選ばれるが、粉剤または粒剤とする場合は0.01～10%（重量）、好ましくは0.05～5%（重量）の範囲から適宜選ぶのがよい。乳剤及び水和剤とする場合は1～50%（重量）、好ましくは5～30%（重量）の範囲から適宜選ぶのがよい。また、フロアブル剤とする場合は1～40%（重量）、好ましくは5～30%（重量）の範囲から適宜選ぶのがよい。

一般式[26]で示される化合物の除草剤としての施用量は、使用される化合物の種類、対象雑草、発生傾向、環境条件ならびに使用する剤型等によってかわるが、粉剤及び粒剤のようにそのまま使用する場合は、有効成分として1ヘクタール当たり1g～50kg、好ましくは10g～10kgの範囲から適宜選ぶのがよい。また、乳剤、水和剤及びフロアブル剤とする場合のように液状で使用する場合は、0.1～50,000ppm、好ましくは10～10,000ppmの範囲から適宜選ぶのがよい。

また、一般式[26]で示される化合物は必要に応じて殺虫剤、殺菌剤、他の除草剤、植物生長調節剤、肥料等と混用してもよい。

次に代表的な製剤例をあげて製剤方法を具体的に説明する。化合物、添加剤の種類及び配合比率は、これのみに限定されることなく広い範囲で変更可能である。以下の説明において「部」は重量部を意味する。

<参考製剤例1> 水和剤

一般式[26]で示される化合物の10部にポリオキシエチレンオクチルフェニルエーテルの0.5部、 β -ナフタレンスルホン酸ホルマリン縮合物ナトリウム塩の0.5部、珪藻土の20部、クレーの69部を混合粉碎し、水和剤を得た。

<参考製剤例2> フロアブル剤

粗粉碎した一般式[26]で示される化合物の20部を水69部に分散させ、ポリオキシエチレンスチレン化フェニルエーテル硫酸塩4部、エチレングリコール7部を加えるとともにシリコーンAF-118N（旭化成工業株式会社製）を製剤に対し200ppm加え、高速攪拌機で30分間混合した後、湿式粉碎機で粉砕しフロアブル剤を得た。

<参考製剤例3> 乳剤

一般式[26]で示される化合物の30部にキシレンとイソホロンの等量混合物60部、界面活性剤ポリオキシエチレンソルビタンアルキレート、ポリオキシエチレンアルキルアリールポリマー及びアルキルアリールスルホネートの混合物の10部を加え、これらをよくかきまぜることによって乳剤を得た。

<参考製剤例4> 粒剤

一般式[26]で示される化合物の10部、タルクとベントナイトを1:3の割合の混合した増量剤の80部、ホワイトカーボンの5部、界面活性剤ポリオキシエチレンソルビタンアルキレート、ポリオキシエチレンアルキルアリールポリマー及びアルキルアリールスルホネートの混合物の5部に水10部を加え、よく練ってペースト状としたものを直径0.7mmのふるい穴から押し出して乾燥した後、0.5~1mmの長さに切断し、粒剤を得た。

次に試験例をあげて一般式[26]で示される化合物の奏する効果を説明する。

<参考試験例1> 水田土壌処理による除草効果試験

100cm²プラスチックポットに水田土壌を充填し、代掻後、タイヌビエ、コナギの種子を播種し、水深3cmに湛水した。翌日、製剤例1に準じて調製した水和剤を水で希釈し、水面滴下した。施用量は、有効成分を、1ヘクタール当り250g又は1000gとした。その後、温室内で育成し、処理後21日目に、

表 1 3 の基準に従って除草効果を調査した。結果を表 1 4 に示す。

表 1 3

指数	除草効果（生育抑制程度）及び薬害
5	90%以上の抑制の除草効果、薬害
4	70%以上90%未満の除草効果、薬害
3	50%以上70%未満の除草効果、薬害
2	30%以上50%未満の除草効果、薬害
1	10%以上30%未満の除草効果、薬害
0	0%以上10%未満の除草効果、薬害

表 1 4

参考例番号	薬量(g a. i. /ha)	イヌビエ	コナギ
5	1000	5	5
8	1000	5	5
10	250	5	5
11	250	5	5
15	1000	5	5
18	250	5	5
20	1000	5	5
21	1000	5	5

5

<参考試験例 2> 畑地土壌処理による除草効果試験

80cm²プラスチックポットに畑土壌を充填し、イヌビエ、エノコログサの種子を播種して覆土した。製剤例 1 に準じて調製した水和剤を水で希釈し、1ヘクタール当り有効成分が250g又は1000gになる様に、1ヘクタール当り10000lを小型噴霧器で土壌表面に均一に散布した。その後、温室内で育成し、

処理 2 1 日目に、表 1 3 の基準に従って、除草効果を調査した。結果を表 1 5 に示す。

表 1 5

参考例番号	薬量 (g a.i. /ha)	イヌビエ	エノコログサ
3	1 0 0 0	5	5
4	1 0 0 0	5	5
5	1 0 0 0	5	5
8	1 0 0 0	5	5
1 5	1 0 0 0	5	5
1 7	1 0 0 0	5	5
2 0	2 5 0	5	5
2 4	2 5 0	5	5

5 <参考試験例 3> 畑地茎葉処理による除草効果試験

- 8 0 c m² プラスチックポットに砂を充填し、イヌビエ、エノコログサの種子を播種し、温室内で 2 週間育成後、製剤例 1 に準じて調製した水和剤を水に希釈し、1 ヘクタール当り有効成分が 2 5 0 g 又は 1 0 0 0 g になる様に、1 ヘクタール当り 1 0 0 0 l を小型噴霧器で植物体の上方から全体に茎葉散布処理した。その後、温室内で育成し、処理 1 4 日目に、表 1 3 の基準に従って、除草効果を調査した。結果を表 1 6 に示す。

表 1 6.

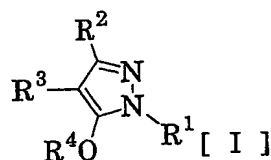
参考例番号	薬量 (g a.i. /ha)	イソキサゾリン誘導体	エノコロクサ
3	1 0 0 0	5	5
6	2 5 0	5	4
7	2 5 0	5	4
9	2 5 0	5	4
1 3	1 0 0 0	5	4
1 4	1 0 0 0	5	4
2 3	2 5 0	5	4
2 4	2 5 0	5	4

産業上の利用分野

- 本発明により、優れた除草作用を有するイソキサゾリン誘導体（特開 2 0 0 2-3 0 8 8 5 7 号記載）の製造中間体として有用な、一般式 [I] で表されるピラゾール誘導体又はその塩が提供される。本発明化合物を製造中間体として利用することによって、優れた除草作用を有する前記特開 2 0 0 2-3 0 8 8 5 7 号記載のイソキサゾリン誘導体を、より短い工程（より少ない工程数）で、全工程収率良く、簡便に製造することが可能となるので、本発明化合物の価値は高い。

請求の範囲

1. 一般式 [I]

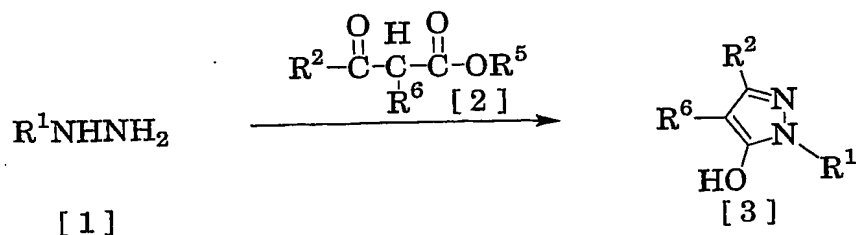


- {式中、 R^1 は、C1～C6アルキル基を示し、 R^2 は、C1～C3ハロアルキル基示し、 R^3 は、水素原子、下記置換基群 α から選ばれる1個以上の置換基で置換されていてもよいC1～C3アルキル基又はホルミル基を示し、 R^4 は、水素原子又はC1～C3ハロアルキル基を示す（但し、 R^3 が水素原子又はホルミル基である場合、 R^4 はC1～C3ハロアルキル基を示し、 R^3 が下記置換基群 α から選ばれる1個以上の置換基で置換されていてもよいC1～C3アルキル基である場合、 R^4 は水素原子又はC1～C3ハロアルキル基を示す。}
- 10 で表されるピラゾール誘導体又はその塩。

「置換基群 α 」

ハロゲン原子、 $-SH$ 基、 $-SC(=NH)NH_2$ 基

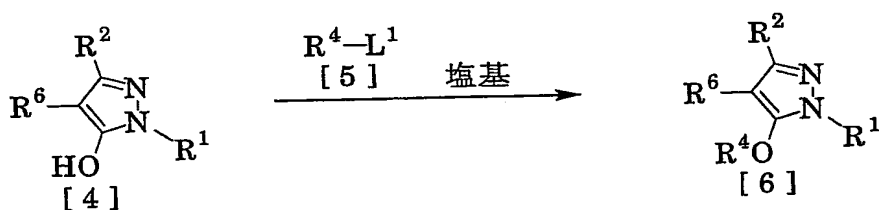
2. R^4 がC1～C3ハロアルキル基である請求項1記載のピラゾール誘導体又はその塩。
- 15 3. R^3 がC1～C3アルキル基であり、 R^4 が水素原子である請求項1記載のピラゾール誘導体又はその塩。
4. R^3 が置換基群 α から選ばれる1個以上の置換基で置換されていてもよいメチル基である請求項1記載のピラゾール誘導体又はその塩。
5. R^3 がメチル基である請求項1記載のピラゾール誘導体又はその塩。



(式中、 R^1 及び R^2 は前記と同じ意味を示し、 R^5 は C 1 ～ C 3 アルキル基、置換されてもよいフェニル基又は置換されてもよいベンジル基を示し、 R^6 は C 1 ～ C 3 アルキル基を示す。)

- 5 一般式 [1] で表される化合物と、一般式 [2] で表される化合物とを反応させることを特徴とする、一般式 [3] で表されるピラゾール誘導体の製造方法。

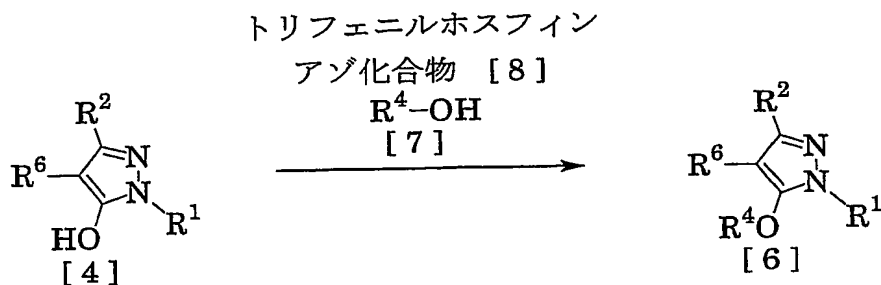
7.



- (式中、 R^1 、 R^2 、 R^4 及び R^6 は前記と同じ意味を示し、 L^1 はハロアルキル化して残ったハロゲン原子より反応性の高い脱離基であり、ハロゲン原子、C 1 ～ C 3 アルキルスルホニルオキシ基、C 1 ～ C 3 ハロアルキルスルホニルオキシ基、置換されていてもよいフェニルスルホニルオキシ基又は置換されていてもよいベンジルスルホニルオキシ基等を示す。)

- 15 一般式 [4] で表される化合物と、一般式 [5] で表される化合物とを、塩基の存在下で反応させることを特徴とする、一般式 [6] で表されるピラゾール誘導体の製造方法。

8.

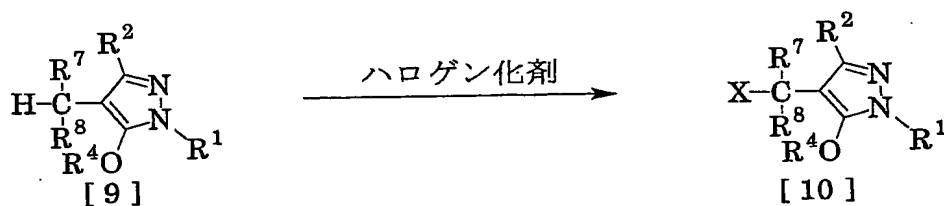


(式中、 R^1 、 R^2 、 R^4 及び R^6 は前記と同じ意味を示す。)

一般式 [4] で表される化合物とトリフェニルホスフィン、一般式 [7] で表される化合物及びアゾ化合物 [8] とを反応させることを特徴とする、一般式

5 [6] で表されるピラゾール誘導体の製造方法。

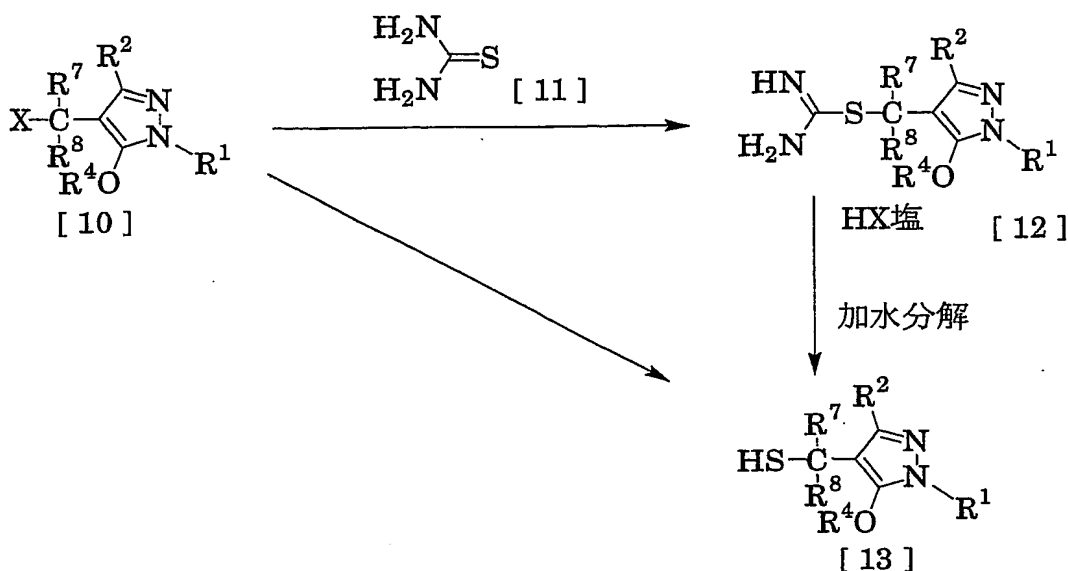
9.



(式中、 R^1 、 R^2 及び R^4 は前記と同じ意味を示し、 R^7 及び R^8 は水素原子又は C1～C2 アルキル基を示し、X はハロゲン原子を示す。)

10 一般式 [9] で表される化合物と、ハロゲン化剤とを反応させることを特徴とする、一般式 [10] で表されるピラゾール誘導体の製造方法。

10.



(式中、 R^1 、 R^2 、 R^4 、 R^7 、 R^8 及び X は前記と同じ意味を示す。)

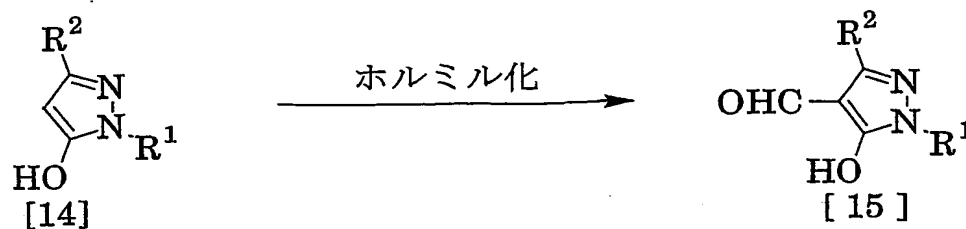
一般式 [10] で表される化合物と化合物 [11] とを反応させることを特徴とする、一般式 [12] で表されるピラゾール誘導体の製造方法。

- 5 11. 上記 (10) に記載の一般式 [12] で表される化合物を加水分解反応させることを特徴とする、請求項 10 に記載の一般式 [13] で表されるピラゾール誘導体の製造方法。

12. 上記 (10) に記載の一般式 [10] で表される化合物と硫化物とを反応させることを特徴とする、請求項 10 に記載の一般式 [13] で表されるピラ

- 10 ザール誘導体の製造方法。

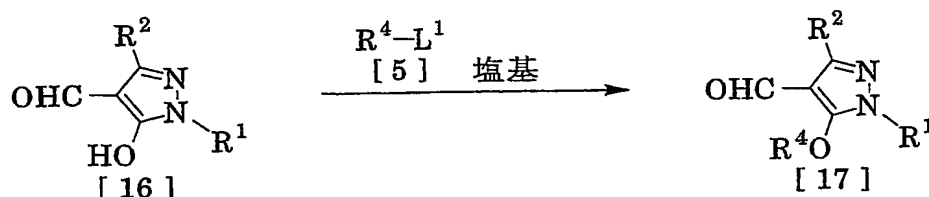
13.



(式中、 R^1 及び R^2 は前記と同じ意味を示す。)

一般式 [14] で表される化合物をホルミル化させることを特徴とする、一般式 [15] で表されるピラゾール誘導体の製造方法。

14.

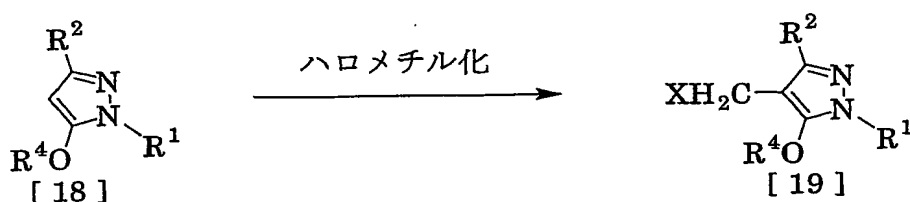


5

(式中、 R^1 、 R^2 、 R^4 及び L^1 は前記と同じ意味を示す。)

一般式 [16] で表される化合物と、一般式 [5] で表される化合物とを、塩基の存在下で反応させることを特徴とする、一般式 [17] で表されるピラゾール誘導体の製造方法。

10 15.



(式中、 R^1 、 R^2 、 R^4 及び X は前記と同じ意味を示す。)

一般式 [18] で表される化合物をハロメチル化させることを特徴とする、一般式 [19] で表されるピラゾール誘導体の製造方法。

15

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP03/09762

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
Int.Cl⁷ C07D231/20

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)
Int.Cl⁷ C07D231/20

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)
CA (STN)

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	US 5763359 A (Dow AgroSciences LLC.), 09 June, 1998 (09.06.98), Registry Number (abbreviated: RN): compound of 188689-50-1 (Family: none)	1-15
A	HEIN, F. et al., "Synthesis of N-(Perfluoro-t-butyl)pyrazoles from Hexafluoroacetone Azine by Trifluoromethyl Group Migration", J.C.S.CHEM. COMM., (18), pp 792-3, (1979), RN: compounds of 73087-70-4, 73087-69-1	1-15
A	US 5536701 A (Monsanto Co.), 16 July, 1996 (16.07.96), RN: compounds of 132631-85-7, 179732-64-0, 122431-37-2 (Family: none)	1-15

☒ Further documents are listed in the continuation of Box C. ☐ See patent family annex.

* Special categories of cited documents: "A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance "E" earlier document but published on or after the international filing date "L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified) "O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means "P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed	"I" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention "X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone "Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art "&" document member of the same patent family
---	---

Date of the actual completion of the international search
31 October, 2003 (31.10.03)

Date of mailing of the international search report
18 November, 2003 (18.11.03)

Name and mailing address of the ISA/
Japanese Patent Office

Authorized officer

Facsimile No.

Telephone No.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP03/09762

C (Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	GAEDE, B.J. et al., "Nobel Perfluoroalkyl-Substituted Pyrazoles., 1. Hydroxypyrazoles", J.Heterocyclic Chem., 30(1), pp49-54, (1993), RN: compounds of 122431-37-2, 132631-85-7, 143706-74-5	1-15
A	HAMPER, B.C. et al., "Cyclocondensation of Alkylhydrazines and β -Substituted Acetylenic Esters : Synthesis of 3-Hydroxypyrazoles", J.Org.Chem., 57(21), pp 5680-86, (1992), RN: compounds of 122431-37-2, 122431-41-8, 129922-58-3, 132631-85-7, 143706-74-5, 143706-75-6, 143706-76-7, 143706-77-8, 143706-79-9, 143706-79-0, 143706-80-3, 143706-81-4	1-15
A	PARK, K.H., et al., "Novel Migration of Aryl Group in Pyrazolyl Aryl Ether", Bull.Korean Chem.Soc. 17(2), pp 113-4, (1996), RN: compound of 122431-41-8	1-15
A	HWANG K.J. et al., "SUBSTITUENT INFLUENCED ALKYLATION OF 3-SUBSTITUTED 5-HYDROXYPYRAZOLES : CLAISEN REARRANGEMENT OF 5-ALLYLOXYPYRAZOLES", HETEROCYCLES 38(6), pp 1375-80(1993), RN: compounds of 122431-37-2, 143706-45-6, 143706-77-8	1-15
A	HWANG K.J. et al., "Synthesis and Antifungal Activities of 3-Trifluoromethyl-4-Allyl-5-Hydroxypyrazoles", Korean J. of Med.Chem., 2(2) pp 122-6, (1992), RN: compounds of 146257-29-6, 146257-35-4, 146257-37-6, 122431-37-2	1-15
A	KEES, K.L. et al., "New Potent Antihyperglycemic Agents in db/db Mice : Synthesis and Structure-Activity Relationship Studies of (4-Substituted benzyl)(trifluoromethyl)pyrazoles and-pyrazolones", J.Med.Chem., 39(20), pp 3920-28(1996), Scheme 1.	7-15
P,A	WO 02/062770 A1 (Kumiai Chemical Industry Co., Ltd.), 15 August, 2002 (15.08.02), RN: compounds of 122431-41-8, 129922-58-3 & JP 2002-308857 A	1-15

A. 発明の属する分野の分類 (国際特許分類 (IPC))

Int. Cl⁷ C07D231/20

B. 調査を行った分野

調査を行った最小限資料 (国際特許分類 (IPC))

Int. Cl⁷ C07D231/20

最小限資料以外の資料で調査を行った分野に含まれるもの

国際調査で使用した電子データベース (データベースの名称、調査に使用した用語)
CA (STN)

C. 関連すると認められる文献

引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
A	US 5763359 A (Dow AgroSciences LLC.) 1998.06.09 Registry Number (以下、RNとする) :188689-50-1の化合物 (ファミリーなし)	1-15
A	HEIN, F., 他, "Synthesis of N-(Perfluoro-t-butyl)pyrazoles from Hexafluoroacetone Azine by Trifluoromethyl Group Migration", J. C. S. CHEM. COMM. (18) pp792-3 (1979) RN:73087-70-4, 73087-69-1の化合物	1-15

☒ C欄の続きにも文献が列挙されている。☐ パテントファミリーに関する別紙を参照。

* 引用文献のカテゴリー

「A」特に関連のある文献ではなく、一般的技術水準を示すもの

「E」国際出願日前の出願または特許であるが、国際出願日以後に公表されたもの

「L」優先権主張に疑義を提起する文献又は他の文献の発行日若しくは他の特別な理由を確立するために引用する文献 (理由を付す)

「O」口頭による開示、使用、展示等に言及する文献

「P」国際出願日前で、かつ優先権の主張の基礎となる出願

の日の後に公表された文献

「T」国際出願日又は優先日後に公表された文献であって出願と矛盾するものではなく、発明の原理又は理論の理解のために引用するもの

「X」特に関連のある文献であって、当該文献のみで発明の新規性又は進歩性がないと考えられるもの

「Y」特に関連のある文献であって、当該文献と他の1以上の文献との、当業者にとって自明である組合せによって進歩性がないと考えられるもの

「&」同一パテントファミリー文献

国際調査を完了した日
31.10.03

国際調査報告の発送日 13.11.03

国際調査機関の名称及びあて先
日本国特許庁 (ISA/JP)
郵便番号100-8915
東京都千代田区霞が関三丁目4番3号特許庁審査官 (権限のある職員)
守安 智

4C 8519

電話番号 03-3581-1101 内線 3452

C (続き) . 関連すると認められる文献		
引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
A	US 5536701 A (Monsanto Company) 1996. 07. 16 RN:132631-85-7, 179732-64-0, 122431-37-2の化合物 (ファミリーなし)	1-15
A	GAEDE, B. J., 他, "Nobel Perfluoroalkyl-Substituted Pyrazoles. 1. Hydroxypyrazoles", J. Heterocyclic Chem. 30(1) pp49-54 (1993) RN:122431-37-2, 132631-85-7, 143706-74-5の化合物	1-15
A	HAMPER, B. C., 他, "Cyclocondensation of Alkylhydrazines and β -Substituted Acetylenic Esters : Synthesis of 3-Hydroxypyrazoles", J. Org. Chem. 57(21) pp5680-86 (1992) RN:122431-37-2, 122431-41-8, 129922-58-3, 132631-85-7, 143706-74-5, 143706-75-6, 143706-76-7, 143706-77-8, 143706-78-9, 143706-79-0, 143706-80-3, 143706-81-4の化合物	1-15
A	PARK, K. H., 他, "Novel Migration of Aryl Group in Pyrazolyl Aryl Ether", Bull. Korean Chem. Soc. 17(2) pp113-4 (1996) RN:122431-41-8の化合物	1-15
A	HWANG K. J., 他, "SUBSTITUENT INFLUENCED ALKYLATION OF 3-SUBSTITUTED 5-HYDROXYPYRAZOLES : CLAISEN REARRANGEMENT OF 5-ALLYOXYPYRAZOLES", HETEROCYCLES 38(6) pp1375-80 (1993) RN:122431-37-2, 143706-75-6, 143706-77-8の化合物	1-15
A	HWANG K. J., 他, "Synthesis and Antifungal Activities of 3-Trifluoromethyl-4-Allyl-5-Hydroxypyrazoles", Korean J. of Med. Chem. 2(2) pp122-6 (1992) RN:146257-29-6, 146257-35-4, 146257-37-6, 122431-37-2の化合物	1-15
A	KEES, K. L., 他, "New Potent Antihyperglycemic Agents in db/db Mice : Synthesis and Structure-Activity Relationship Studies of (4-Substituted bezyl)(trifluoromethyl)pyrazoles and -pyrazolones" J. Med. Chem. 39(20) pp3920-28 (1996) Scheme 1.	7-15
PA	WO 02/062770 A1 (クミアイ化学工業株式会社)2002. 08. 15 RN:122431-41-8, 129922-58-3の化合物 & JP 2002-308857 A	1-15